



Prophylaxie de l'hémorragie du post-partum par carbétocine lors des césariennes : étude monocentrique et enquête sur son utilisation en France

Constance Cavrot

► To cite this version:

Constance Cavrot. Prophylaxie de l'hémorragie du post-partum par carbétocine lors des césariennes : étude monocentrique et enquête sur son utilisation en France. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01122247

HAL Id: dumas-01122247

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01122247>

Submitted on 3 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Constance CAVROT

Interne des hôpitaux

**PROPHYLAXIE DE L'HEMORRAGIE DU
POST-PARTUM PAR CARBETOCINE
LORS DES CESARIENNES**

Etude monocentrique et enquête sur son utilisation en France

Nice, 2013

Université Nice Sophia Antipolis – UNICE
FACULTE DE MEDECINE

Prophylaxie de l'hémorragie du post-partum par carbétocine lors des césariennes

Etude monocentrique et enquête sur son utilisation en France

THESE

Présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine de Nice

Le 7 octobre 2013

Par

Constance CAVROT

Née le 24 Avril 1986 à Condé sur l'Escaut (59)

Interne en Gynécologie-Obstétrique

Pour obtenir le grade de

Docteur en Médecine (diplôme d'Etat)

Examineurs de la Thèse :

Monsieur le Professeur André BONGAIN

Monsieur le Professeur Milou-Daniel DRICI

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME

Monsieur le Docteur Samir BOUKAIDI

Président

Assesseur

Assesseur

Directeur de thèse

UNIVERSITÉ DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

FACULTÉ DE MÉDECINE

Liste des professeurs au **1er septembre 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen

M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs

M. BOILEAU Pascal
M. HÉBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque

M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs

Mme CALLEA Isabelle

Doyens Honoraires

M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick
M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BOUTTÉ Patrick
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DAR COURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GÉRARD Jean-Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HAR TER Michel
M. INGLES AKIS Jean-André
M. LALANNE Claude-Michel

M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. ORTONNE Jean-Paul
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction
(54.05)	
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53.01)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Élisabeth	Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique
(50.04)	
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. QUATREHOMME Géraud	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)

M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	TRAN Albert	Hépatogastro-entérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M.	ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mlle	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	DUMONTIER Christian	Chirurgie plastique
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
M.	FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète et Maladies métaboliques (54.04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M. PRADIER Christian (46.01)	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis (54.04)	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. AMBROSETTI Damien	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme BANNWARTH Sylvie	Génétique (47.04)
M. BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
Mme BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M. DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme DONZEAU Michèle (54.05)	Biologie du Développement et de la Reproduction
M. FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M. FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
Mme HINAULT Charlotte	Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
Mlle LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M. NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M. PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme POMARES Christelle	Parasitologie et mycologie (45.02)
Mlle PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M. TESTA Jean (46.01)	Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention
M. TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M. DIOMANDE Mohenou Isidore Anatomie et Cytologie Pathologiques

M.HOFLIGER Philippe Médecine Générale

M. MAKRIS Démosthènes	Pneumologie
M. PITTET Jean-François	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme POURRAT Isabelle	Médecine Générale

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Mme CHATTI Kaouthar	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. GARDON Gilles	Médecine Générale
Mme MONNIER Brigitte	Médecine Générale
M. PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.BERTRAND François Médecine Interne

M.BROCKER Patrice Médecine Interne Option Gériatrie

M.CHEVALLIER Daniel Urologie

Mme FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M. MAGNÉ Jacques	Biophysique
M. QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Aux membres du Jury...

A notre Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur André BONGAIN,

Vous me faites le grand honneur de présider ce jury de thèse et de juger ce travail.

Votre rigueur scientifique, vos compétences professionnelles, et votre énergie font de vous un modèle.

L'envie de ne pas vous décevoir est un moteur dans notre pratique quotidienne.

Je suis particulièrement reconnaissante de la bienveillance que vous portez à vos internes.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de mon plus profond respect.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Marc RAUCOULES-AIME,

Vous avez spontanément accepté de faire partie de mon jury et je vous en remercie.

Votre gentillesse et vos compétences font de vous un homme admirable.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma très haute considération.

A notre Maître et Juge

Monsieur le Professeur Milou Daniel DRICI

Vous me faites l'honneur de siéger au sein de ce jury.

Votre disponibilité et votre grande expérience forcent le respect.

C'est pour moi un honneur que de soumettre mon travail à votre jugement.

Veillez trouver ici le témoignage de ma très grande estime.

A mon Directeur de Thèse,

Au Docteur Samir BOUKAIDI,

*Cette étude n'était certes pas parfaite mais tes conseils, tes compétences et ton expérience nous ont permis de la mener à bien.
J'espère que tu en seras fier.*

Je suis particulièrement touchée par ta confiance accordée le long de l'écriture de ces pages.

Je suis heureuse d'avoir été ta première interne en tant que Directeur de Thèse.

Merci pour tes conseils et ta formation, c'est un réel plaisir de travailler à tes côtés au sein du service.

Je dédie cette Thèse...

A ma famille,

A Papa,

A cause de ton travail nous avons déménagé des dizaines de fois, mais en fait grâce à toi j'ai vécu la meilleure des enfances et acquis cette ouverture d'esprit, cette envie de découverte... Kop khoum kâa! J'espère qu'aujourd'hui tu seras fier de moi.

A Maman,

Ma meilleure amie, ma conseillère, ma confidente, ma prof de sport. Tu as toujours été là pour moi, même à des milliers de kilomètres. La gynéco n'était pas la spécialité que tu attendais mais je saurais te montrer que j'ai fait le bon choix. Merci pour ton soutien jour après jour et tes conseils. Tu es la meilleure des mamans.

A ma sœur Angélique dit Angy,

J'ai été ta grande sœur, ta maman et je suis maintenant ton égale, Thésée! Je t'ai convaincu de ne pas choisir médecine mais dentaire, bon choix! Je suis fière de toi. Tu as tout pour toi, la beauté, l'intelligence et la gentillesse, il ne te manque que la confiance en toi.

Max, merci pour ta relecture de l'article, c'était plus sympa que le Bécherel ;)

A mon frère Gonzague dit Zag,

On connaît le sportif, le surfer winner, le geek, le blond, mais moi je vois un homme intelligent, doux, sensible, drôle, capable de grandes choses! Je suis fière de toi. Thanks for your support, you're the best (in english !!).

A mes grands parents,

A chaque fois que vous me voyez vous me demandez si j'ai fini mes études. Mais non, toujours pas ! Puisse la santé ne jamais vous quitter.

A mes oncles et tantes,

A mon parrain Bertrand et ma marraine Isabelle. Pensée et soutien particulier pour ma tata Valérie.

A mes cousins cousines,

Alice, je partage avec toi depuis notre enfance chaque étape de la vie, les délires, les peines, les amours... Nos confidences, sans jugement, me sont très chères.

Thibaut, merci pour tes précieux conseils en P1.

Marion, avant c'était soirées au téléphone et histoires de filles... mais maintenant mariage et bébé?!

Julie, j'adore ta bonne humeur communicatrice!

Sophie, Simon, Alizée, Romain, Justine, Rémi, Antoine, Pauline, Marie, Juliette, Jeanne

A mes amis de toujours,

Shirley,

*Ma meilleure amie depuis les années collège et lycée. La séparation en fac de médecine ne nous a pas éloignées,
le bateau militaire sur les îles ne le fera pas non plus!
Galas, week-end, et SMS quasi quotidiens, merci d'être là, tout simplement.
Et énooorme merci à toi et **Matthieu** pour vos corrections the last WE!*

Caroline,

*Depuis le lycée, quand on est ensemble on a toujours 16 ans!
A tous nos délires qu'on n'explique plus, notre goût pour le sport et la fête,
et aux fautes d'orthographe que toi prof' verras si tu lis cette thèse!*

Thomas,

Nos longues conversations me manquent. A quand l'alpi' et le prochain sommet?!

A mes Lillois...

Xavier,

*Depuis la P1 tu m'as accompagné, épaulé, poussé vers le haut. Merci pour tout!
Je serai toujours là pour toi.*

Ophélie,

Ma meilleure amie, notre voyage de 2 mois au bout du monde restera mon meilleur souvenir avec toi. Spéciale dédicace chocolatée ;)

Anne So, Hélène,

A quand le prochain week-end à Barcelone?!

Thibaud, Camille, Thomas, Julien, Dima, Arnaud, Clémence, Sophie, Marine

Je suis partie mais je ne vous oublie pas.

Aux Niçois...

Pierre,

*A ce 9/9/9. Tu m'as fait aimé le sud, le sport, et bien plus encore. Merci pour ton soutien et pour l'affection que tu m'as toujours donné.
A tout ce qu'on partagera.*

A mes 4 mousquetaires, co-internes et maintenant amies :
Depuis le début de l'internat on partage le meilleur... comme le pire (5 ans – 1 jour!).

Ouidade,
*Ma marocaine chérie. Nos virées Fitlane, notre complicité, tes conseils, ta disponibilité et ton soutien font de toi ma grande sœur dans le sud. Tu pourras toujours compter sur moi. Je te souhaite tout le bonheur que tu mérites avec Réda.
Encore merci à vous deux pour votre relecture inespérée!*

Tatiana,
*Ton humour, ton style, tes chaussures, tes petits cœurs, je suis faaaan, on est des rebelles mais on s'en fout, on leur casse le crâne! Mon petit bout de lyonnaise, ne change rien.
Unies envers et contre tout, c'est ça les mousquetaires.
A notre amitié, et à **Hugo** que nous avons plus qu'adopté ;)*

Marine,
*Tu avais fini ta thèse soutenue le 22 novembre quand je commençais à écrire la mienne! Un modèle d'organisation... A nos souvenirs cup de la première année, à tes entorses ou fractures, et ma futur FIV que tu me feras, sait-on jamais!
Merci pour ton soutien, ton amitié,
et merci **Maxime** de me supporter et me dire franchement ce que tu penses ;)*

Charline,
A nos soirées dans ton studio à l'Archet, le plus convivial! Douée et perfectionniste, j'ai beaucoup à apprendre de toi. Reviens nous voir plus souvent de ton 83!

A mes co-internes « gynéco-pouf »,

*Dans les entrailles de Fort l'Archet 2, travailler avec vous est un plaisir.
Delphine tu feras une super chef purple glamour,
Mélanie la copine que tout le monde aime,
Alexis mon homme pendant 3 mois en chir gynéco, à tes petits mots tous les matins sur les feuilles de trans' et notre chanson tube de l'été « on va staffer »,
Solenne et notre semestre grassois de surjets intradermiques,
Clélia qui m'a remplacé ces derniers jours ou j'étais débordée (mais je sais que la GRE tu adores ça!), **Chacha** tu nous fais tellement rire en soirée,
Faustine, Joséphine, et Bérangère la chef antiboise qui nous manque.
Julie et Laurence, à notre prochain semestre ensemble au CAL les filles!!
Caro et Yannick, grâce à vous je ne dors pas sous un pont, merci!
Ne revenez pas, je suis trop bien chez vous!*

Aux co-internes de Médecine G,

*J'espère que vous n'avez pas été dégouté de votre semestre en GO!
Spéciale dédicace à **Greg** alias trace de, **Camille, Laure, Valentine, Julien, Julian, Christelle, Linda, Joseph, Carol Anne, Guillaume, Marine...***

A mes chefs,

Au Dr Jérôme Delotte

*Ta rigueur, tes compétences chirurgicales et ta dévotion pour ce métier sont pour moi un modèle. Merci pour ta disponibilité et ta pédagogie.
Ne pas te décevoir me tient beaucoup à cœur.*

Au Dr Cynthia Trastour,

*J'admire ton perfectionnisme et ta rigueur, le tout dans le calme et la gentillesse.
J'ai beaucoup à apprendre de toi.*

Au Dr Maxence Dorez,

*Depuis nos 3 mois co-internes en gynéco où tu as fait preuve de patience, de soutien et de compagnonnage, à maintenant chef chevronné :
Merci pour ta pédagogie et ta confiance, travailler à tes côtés avec humour et bonne humeur est un plaisir !*

Au Dr Sarah Nataf-Bouaziz et le Dr Lyna Faraj-Maiffredi,

Mes révélations de ce semestre! Merci pour votre disponibilité et votre gentillesse.

Au Dr Olivier Mialon,

Merci pour ta bonne humeur et ta confiance au bloc et en garde.

Au Dr Magali Hilmi,

La Rolls Royce de l'Obstétrique !

Au Dr Laurent Clerté,

Notre papy à tous. J'ai beaucoup appris de ton expérience en obstétrique.

A l'équipe Cannoise,

Au Dr Olivier Toullalan,

*Tes compétences, ton efficacité et ton humour noir (ou carambar) m'ont fait adorer le bloc à Cannes.
Merci pour ma première HVB, je dois toujours apporter le champ' ;)*

Au Dr Laetitia D'Angello,

*Je rêve d'être un jour un médecin comme toi !
Gentillesse, humour, les patientes t'adorent et moi aussi !*

Au Dr Anne Claire Sans-Mischel,

L'exemple que l'on peut parfaitement réussir à allier vie professionnelle et vie personnelle.

Au Dr Isabelle De Jesus,

Un an à apprendre à tes côtés la rigueur et les bonnes recommandations!

A l'équipe d'anesthésistes du CHU,

Le Dr Lallia, le Dr Carlon, le Dr Maslowski, Elodie...

A toutes les Sages-Femmes et Infirmières,

*Impossible de tou(te)s vous citer !! A ces gardes ensemble où on partage le meilleur
comme le pire.*

**Jess, Alex, Marianne, Micka des mojito, Clémence, Célia, Juliette, Sophie,
Florence, Julie, Manue, DJ, Sandrine, Virginie, Carole, et à Cannes Fabienne,
Cécilia, Alizée, Sandrine, Isa...**

Aux IBODE et IADE,

*La bande des 5 de l'Archet Loulou, Ahmad, Laure, Marjorie, Fanny + Marie
Les grassois, Didier et ton humour noir,
Les cannoises Manue, Mylène, Marion
Les Fréjusiens Loic et Olivier*

Aux secrétaires,

Stéphanie, Marion, Christelle, Angélique...

A l'équipe AS du CHU,

Au Bureau de l'internat,

Rémi, Romain, Jo, Marco, Laurie, Cédric,
*A nos folles Archet Beach Party! Merci pour tous les bons moments passés
ensemble et pour mon intégration à Nice.*
A Pascale la meilleure des secrétaires et maman de tous les internes.
A Olivier et nos souvenirs WES.

A mes voisins d'internat,

Marie, Clément, Rania, Léo, Gaele, Alex,
à notre année à l'Archet
Eva, Séverine, Adrien, Yannick, Claire, Popo, Yannick,
à FréjusLand

Aux incontournables des soirées du Vieux,

Marie, Mylène, Alix, Cécile, Luc, Drew, Célia, Popo, Chacha, Marlène, Djegueur

Enfin, à toutes ces patientes, ces mères, ces femmes,

*qu'il m'a été donné de rencontrer ; à tout ce que vous m'avez appris et qu'on ne
trouve jamais dans les livres.*

ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

ATCD : Antécédents

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AVB : Accouchement par Voie Basse

AVC : Accident vasculaire cérébral

CGR : Concentrés de globules rouges

C.H : Centre hospitalier

CHU : Centre hospitalier universitaire

CIVD : Coagulation intra-vasculaire disséminée

CNGOF : Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français

FIGO : Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HAS : Haute Autorité de Santé

Hb : Hémoglobine

HDD : Hémorragie de la délivrance

HELLP syndrome : hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets count

HRP : Hématome rétro-placentaire

HPP : Hémorragie du post-partum

HTA : Hypertension artérielle

IC : Intervalle de confiance

IM : Intramusculaire

IV : Intraveineux

IVL : Intraveineux lent

NS : Non significatif

OMS : Organisation mondiale de la santé

OR : Odds ratio

PDF : Produit de dégradation de la fibrine

PFC : Plasma frais congelé

PO : Per os

RPC : Recommandations pour la pratique clinique

RR : risque relatif

SOGC : Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada

TCA : Temps de céphaline activé

UI : Unités internationales

INDEX DES FIGURES

Figure 1: Enchatonnement physiologique du placenta	23
Figure 2: Rétraction utérine	12
Figure 3: Hématome rétro-placentaire physiologique	24
Figure 4: Types de placenta praevia	27
Figure 5: Trois types de placenta accreta	28
Figure 6: Molécule et séquence d'acides aminés de l'ocytocine	35
Figure 7 : Action de l'ocytocine sur le myomètre	37
Figure 8: Triple ligature selon Tsirulikov	48
Figure 9: Ligature étagée ou stepwise	49
Figure 10: Suture selon B-Lynch	39
Figure 11: Sutures en croix de CHO	51
Figure 12: Ligature de l'artère hypogastrique	52
Figure 13 : Suture de Zheng	53
Figure 14: Embolisation	56
Figure 15: Ballonnets de tamponnement intra-utérin (73)	58
Figure 16: Ballon de Bakri	47
Figure 17: Molécule et séquence d'acides aminés de la carbétocine	62
Figure 18: Pertes sanguines sous carbétocine et ocytocine	76
Figure 19: Nombre d'ampoules de sulprostone administrées	76
Figure 20: Nécessité de traitement d'une anémie par cure de fer intraveineux ou transfusion de sang	77
Figure 21: Utilisation de la carbétocine dans les maternités de niveau III	80
Figure 22: Situations de recours à la carbétocine au CHU de Nice	90

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude	73
Tableau 2: Comparaison de la carbétocine à l'ocytocine	75
Tableau 3: Revue de la littérature, comparaison de la carbétocine à l'ocytocine en césarienne	79
Tableau 4: Résultats de l'enquête téléphonique	80

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	18
HEMORRAGIE DU POST-PARTUM	20
I- DEFINITION	20
II- EPIDEMIOLOGIE	21
III- PHYSIOPATHOLOGIE	22
A- LA DELIVRANCE	22
B- L'HEMORRAGIE DE LA DELIVRANCE	24
IV- ETIOLOGIES	26
A- L'ATONIE UTERINE	26
B- LES ANOMALIES PLACENTAIRES	26
C- LES TROUBLES DE L'HEMOSTASE	28
V- FACTEURS DE RISQUE	31
VI- PREVENTION	32
A-PENDANT LA GROSSESSE	32
B-PENDANT LE TRAVAIL	32
C-PENDANT LE POST-PARTUM IMMEDIAT	33
VII- PRISE EN CHARGE DE L'HPP	34
A- TRAITEMENT INITIAL	34
B- TRAITEMENTS DE SECONDE INTENTION	45
LA CARBETOCINE, PABAL®	61
I- PHARMACOLOGIE	61
II- MECANISME D'ACTION	63
III- MODALITES D'ADMINISTRATION	63

NOTRE ETUDE	68
I- MATERIEL ET METHODES	68
A- EVALUATION DE L'IMPACT DE L'INTRODUCTION DE LA CARBETOCINE DANS LA MATERNITE DE NIVEAU III DE L'HOPITAL ARCHET 2, NICE	68
B- REVUE DE LA LITTERATURE	70
C- ENQUETE TELEPHONIQUE	71
II- RESULTATS	72
A- EVALUATION DE L'INTRODUCTION DE CARBETOCINE DANS LE SERVICE	72
B- REVUE DE LA LITTERATURE	78
C- ENQUETE TELEPHONIQUE	80
III- DISCUSSION	81
A- COMPARAISON DES RESULTATS A LA REVUE DE LA LITTERATURE	81
C- BIAIS DE NOTRE ETUDE	84
D- ENQUETE TELEPHONIQUE	85
E- AVANTAGES DE LA CARBETOCINE	85
E- EFFETS INDESIRABLES	87
F- POINT DE VUE MEDICO-ECONOMIQUE	88
IV- CONCLUSION DE NOTRE ÉTUDE	89
CONCLUSION	91
PUBLICATION SOUMISE	82
REFERENCES	104
I-FIGURES	104
II-BIBLIOGRAPHIE	105
SERMENT D'HIPPOCRATE	114

INTRODUCTION

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie par l'OMS comme des pertes sanguines supérieures ou égales à 500 ml survenant dans les 24 heures suivant un accouchement.

Elle complique 5% des accouchements (6,4% des césariennes et 3,9% des accouchements voie basse) et 1% pour les HPP graves supérieures à 1000 ml (1)(2). Lors d'un accouchement par césarienne, les pertes sanguines sont plus importantes que dans un accouchement par les voies naturelles et l'estimation de ces pertes est particulièrement difficile. L'augmentation du taux de césariennes (plus de 20% des accouchements selon les statistiques annuelles des établissements de santé et les données du Programme de Médicalisation du Système d'Information) justifie de s'intéresser à la prévention des hémorragies (3). Les molécules connues sont approuvées et efficaces mais l'agent idéal n'est pas clairement identifié.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège National des Gynécologues et Obstétriciens Français (CNGOF) recommandent de réaliser au cours de l'accouchement par césarienne, une injection prophylactique parentérale de cinq à dix unités d'ocytocine au moment du dégagement de l'épaule antérieure (4–6). Une étude montre que l'utilisation systématique prophylactique de l'ocytocine réduit le risque d'hémorragie de la délivrance (HDD) de 40% (7).

Une alternative thérapeutique est apparue en France avec l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 de la carbétocine (Pabal®). Il s'agit d'un analogue synthétique de l'ocytocine humaine à durée d'action plus longue (quatre à cinq heures au lieu de 30 minutes avec l'ocytocine) (2,8), utilisé au Canada depuis 1997 où il remplace l'ocytocine dans le cadre des césariennes (9), au Mexique pour les accouchements voie basse et les césariennes et dans pas moins de 23 autres pays dans le monde. Son utilisation systématique est controversée, notamment pour des raisons médico-économiques.

En France, la commission de la transparence du 17 janvier 2007 (HAS) conclut que le service médical rendu de la carbétocine est réel au vu de son efficacité et de son profil de tolérance. Mais ce produit n'améliore pas le recours à un complément oxytocique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignement excessif par rapport à l'ocytocine.

Le but de notre travail est d'établir la place actuelle de ce produit en France en 2013 dans la stratégie préventive des HPP au cours des césariennes.

Notre étude analysait l'impact de l'introduction de la carbétocine en systématique, sans critères de sélection, dans le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) à Nice, en remplacement du gold standard, l'ocytocine. En parallèle nous avons réalisé une revue exhaustive de la littérature afin de relever les bénéfices de la carbétocine en comparaison de l'ocytocine. Enfin, nous avons réalisé une enquête téléphonique visant à préciser les modalités de son utilisation dans les autres maternités de niveau III en France.

Après une première partie de rappels concernant l'hémorragie du post-partum et sa prise en charge, nous étudierons dans une seconde partie la carbétocine. Enfin, nous présenterons notre étude dans la troisième partie de ce travail.

HEMORRAGIE DU POST-PARTUM

I- Définition

La définition de l'hémorragie du post-partum définie par l'OMS est reconnue internationalement. On retrouve dans la littérature d'autres suggestions de définitions. Pritchard propose une définition en fonction de la voie d'accouchement. Les pertes sanguines seuils définissant le diagnostic d'HPP seraient de 500 ml pour la voie basse et 1000 ml pour la césarienne (10). Combs suggère une définition clinico-biologique basée sur la « nécessité de transfusion sanguines ou la perte de 10 points d'hématocrite » (11).

Le diagnostic de l'HPP demeure donc une question d'évaluation clinique subjective devant des pertes sanguines menaçant la stabilité hémodynamique d'une femme. Le seuil de 500 ml est discutable et difficilement appréciable, notamment en cours de césarienne au milieu du liquide amniotique et des compresses. Mais il reste le repère pour affirmer le diagnostic et déclencher la prise en charge active visant à stopper le saignement et prévenir les complications. L'évaluation visuelle sous-estime souvent la quantité réelle. La mesure du volume sanguin aspiré pendant la césarienne améliore l'objectivité des pertes. Les signes généraux tels que la pression artérielle, la fréquence cardiaque et la symptomatologie clinique allant de l'intolérance au choc hypovolémique, sont aussi le reflet des pertes sanguines. L'hypervolémie due à l'hémodilution au cours de la grossesse permet de conserver une stabilité hémodynamique. Cependant, à partir de 1000-1500 ml de saignement, les mécanismes d'adaptation sont dépassés et on parle ainsi d'HPP sévère (12).

II- Epidémiologie

On estime la mortalité maternelle à 500 000 femmes par an dans le monde en 2007. Dans les pays développés comme le nôtre, la mortalité maternelle stagne aux alentours de 8,8 pour 100 000 naissances vivantes. L'hémorragie en est la première cause (26% des décès), avec un risque de décès par hémorragie de la délivrance d'environ 1/100 000 naissances (13).

L'analyse confidentielle des décès maternels en France survenus du fait d'une hémorragie pendant la période 1996-1997 a montré que la prise en charge avait été « non-optimale » dans 87 % des cas. Le nombre de décès « évitables » était supérieur aux autres pays européens. (14).

Outre la mise en jeu du pronostic vital maternel, la morbidité maternelle est aussi importante : anémie sévère pouvant nécessiter une transfusion sanguine, fatigue, dépression, coagulopathie, choc hémorragique avec prise en charge en réanimation, hystérectomie d'hémostase...(15) Toutes ces complications ont un impact médical pour la patiente et économique pour l'hôpital.

III- Physiopathologie

A- La délivrance

On appelle période de la délivrance la troisième phase de travail ; la première étant le travail, la seconde l'expulsion fœtale). Elle a lieu dans les deux heures qui suivent la naissance. La délivrance se définit comme l'expulsion du placenta et des membranes. Cliniquement, le globe utérin est palpable en sous-ombilical.

Pour qu'une délivrance normale puisse se faire, quatre conditions doivent être réunies :

- une dynamique utérine correcte avec un bon globe utérin de sécurité
- une vacuité utérine totale
- un placenta normalement inséré et non adhérent
- une hémostase et une coagulation normales

En cas d'anomalie d'un seul de ces critères, une hémorragie peut survenir (16).

✓ *Facteur musculaire*

La phase de décollement placentaire est sous la dépendance de la rétraction utérine qui le prépare et des contractions utérines qui le provoquent (17).

La rétraction utérine est un phénomène passif. Elle est due à la diminution du volume utérin après l'expulsion fœtale et aboutit à l'augmentation d'épaisseur des parois utérines, sauf au niveau de l'insertion placentaire qui reste mince. Il en résulte un enchatonnement physiologique du placenta, qui est indispensable à son décollement. La rétraction utérine, nécessaire à une bonne hémostase n'est possible que si la délivrance a laissé un utérus totalement vide de cotylédons ou membranes.

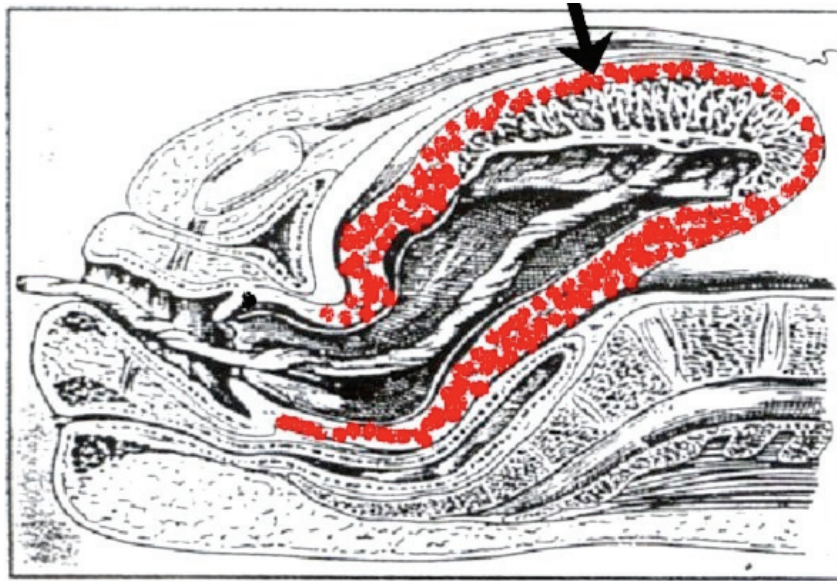


Figure 1: Enchatonnement physiologique du placenta

En raison de la différence d'élasticité entre le placenta et le muscle utérin, la contraction utérine est responsable du décollement placentaire par clivage entre la couche superficielle et la couche profonde de la caduque. Cette séparation met à nu de très nombreux orifices vasculaires, sources de l'hématome rétro-placentaire physiologique.

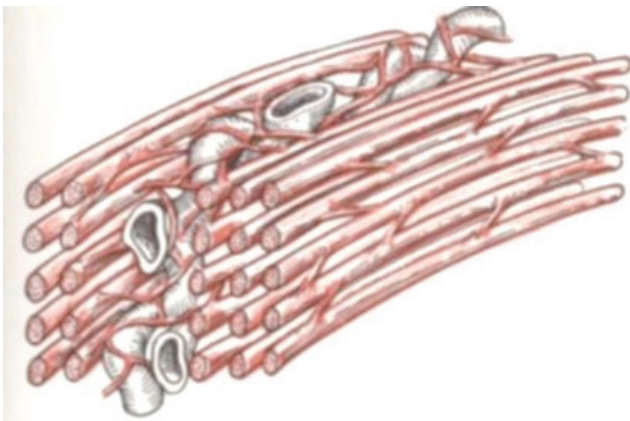


Figure 2: Rétraction utérine

La rétraction et les contractions utérines activent les fibres du myomètre qui compriment les vaisseaux utérins restés béants dans l'ancienne zone d'insertion placentaire. Ce phénomène de véritable garot appelé « ligature vivante de Pinard » permet une hémostase physiologique.



Figure 3: Hématome rétro-placentaire physiologique

✓ ***Facteur vasculaire***

Le facteur hémostatique n'est efficace que si la rétraction et les contractions utérines sont présentes.

La vasoconstriction réflexe au niveau des vaisseaux diminue à la fois leur calibre et le débit sanguin. La coagulation et l'organisation des caillots viennent compléter et terminer l'oblitération des vaisseaux. Une thrombose vasculaire se produit suite à l'oblitération mécanique des vaisseaux. En fin de grossesse, les facteurs de coagulation sont présents en plus grande quantité ; lors de la délivrance les mécanismes de cette dernière sont accélérés.

B- L'Hémorragie de la délivrance

Il est possible de décomposer les différents temps conduisant à la survenue d'une hémorragie grave du post-partum.

Initialement, il s'agit d'une hémorragie insuffisamment ou trop tardivement corrigée, parfois en raison du caractère brutal et massif de l'hémorragie, souvent parce que l'importance du saignement a été sous-évaluée et la correction thérapeutique trop tardive. Le syndrome hémorragique se pérennisera en raison de la consommation des facteurs de la coagulation dans la tentative d'hémostase physiologique et par la perte hémorragique de ces facteurs. À ce stade, si aucune hémostase chirurgicale correcte ni aucun traitement substitutif n'est entrepris, un tableau de gravité maximale s'installera avec des troubles complexes de l'hémostase pouvant aboutir à la mort de la parturiente.

IV- Etiologies

Le diagnostic étiologique est essentiel pour permettre un traitement spécifique.

A- L'atonie utérine

C'est la cause la plus fréquente puisque 60 à 80% des HPP seraient dues à une atonie utérine (2). Cliniquement, l'atonie primaire ou inertie utérine se présente comme un gros utérus mou, dont le fond utérin sus ombilical ascensionne lors d'examens successifs. L'atonie secondaire résulte le plus souvent d'une rétention placentaire par incarceration ou enchatonnement d'un fragment de placenta.

Les facteurs favorisants sont les suivants:

- Travail prolongé avec excès d'ocytociques ou au contraire trop rapide (césarienne en urgence) ;
- Sur-distension utérine: macrosomie, hydramnios, grossesses multiples, myomes, utérus malformé, multiparité ;
- Age maternel > 39 ans par dégénérescence fibreuse du myomètre ;
- Utilisation récente de tocolytiques (β -mimétiques, inhibiteurs calciques) ;
- Anesthésie profonde par halogénés ;
- Antécédents d'hémorragie du pré ou post-partum ;

B- Les anomalies placentaires

1. Anomalies d'insertion

Le placenta est dit praevia lorsqu'il est inséré sur le segment inférieur de l'utérus. On distingue 4 stades selon le degré d'envahissement du col. Sa prévalence est de 2,8 grossesses sur 1000 et près de 4 pour 1000 grossesses gémellaires. La finesse de la musculature au niveau de cette région entraîne un défaut de rétraction par rapport au myomètre sus jacent et empêche la ligature vivante de Pinard.

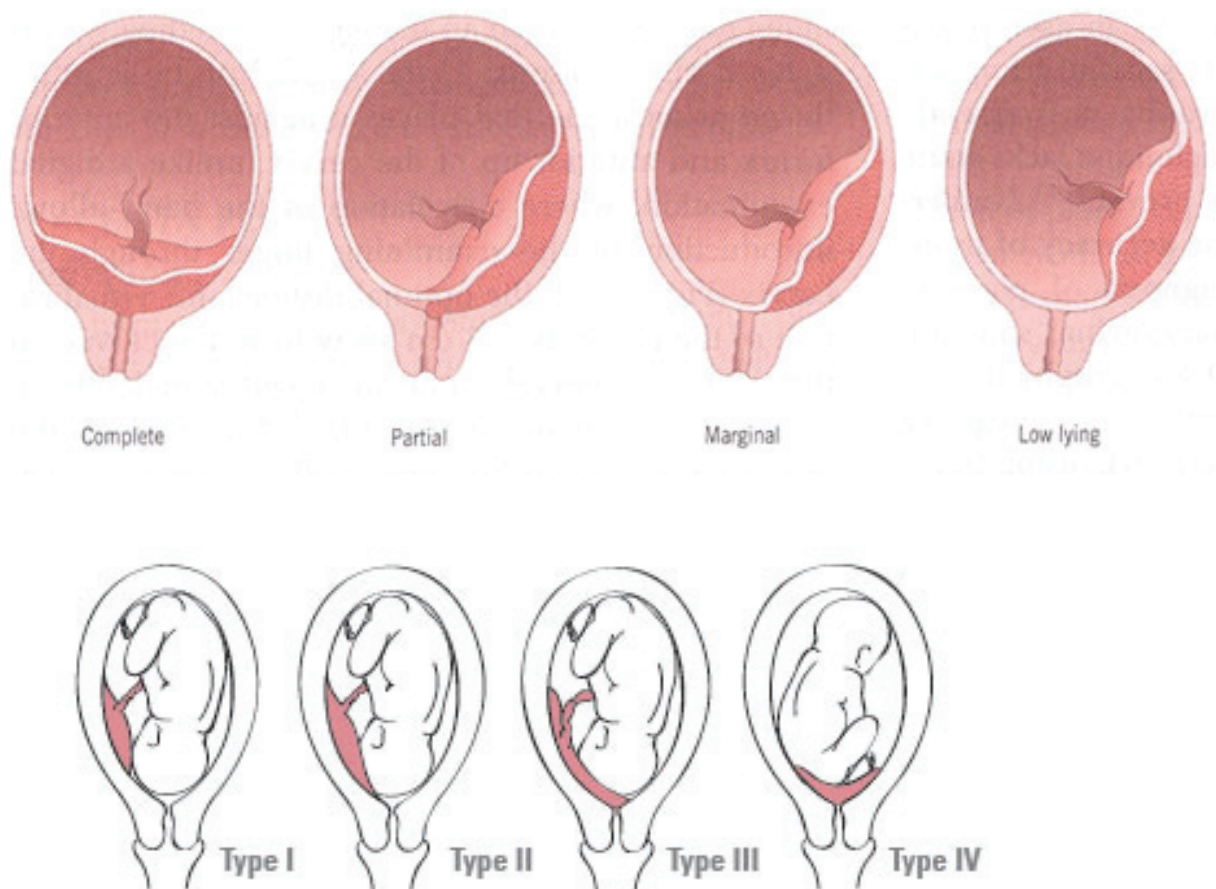
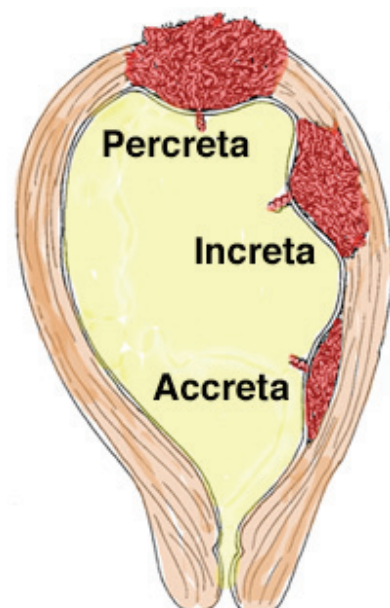


Figure 4: Types de placenta praevia

2. Anomalies d'implantation

Les antécédents d'utérus cicatriciel (césariennes, myomectomies, traitements de malformations utérines), les cicatrices de manœuvres endo-utérines (curetages de l'endomètre, aspiration endo-utérine pour interruption volontaire ou non de grossesse, cures de synéchies) et la multiparité sont des situations à risque d'anomalies de la placentation. On parle de placenta accreta, increta ou percreta selon la profondeur d'insertion des villosités placentaires dans le myomètre. La caduque basale qui s'interpose habituellement entre les villosités trophoblastiques et le myomètre est absente de façon localisée ou diffuse.



L'absence de plan de clivage au moment de la délivrance explique le risque de rétention placentaire ou plus grave de déchirure placentaire avec HPP souvent cataclysmique.

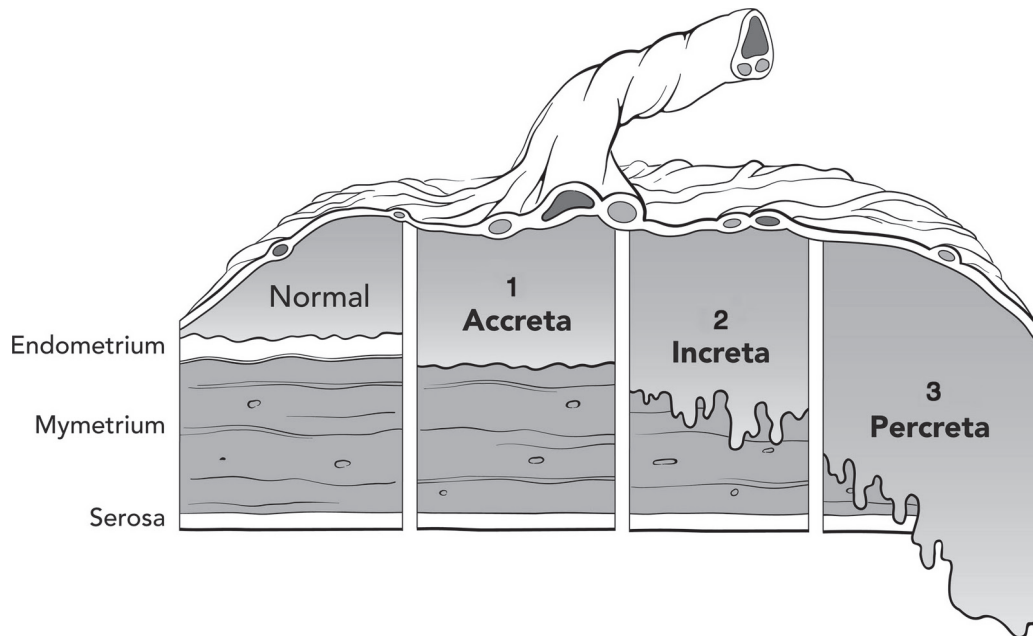


Figure 5: Trois types de placenta accreta selon la profondeur d'insertion des villosités placentaires dans le myomètre

Cette adhérence anormale du placenta au myomètre voit sa fréquence augmenter depuis quelques années parallèlement à l'augmentation du nombre de césariennes. Il y a 30 ans on l'observait dans 0,05% des grossesses (18). Actuellement, l'incidence moyenne est estimée à 1 ou 2 cas sur 1000 naissances (19). Le placenta prævia et l'utérus cicatriciel sont les deux principaux facteurs favorisant le placenta accreta avec un risque combiné de 25%. Ce risque augmente avec le nombre de césariennes antérieures et atteint près de 67 % pour les utérus quadri-cicatriciels (20).

C- Les troubles de l'hémostase

Les anomalies de l'hémostase peuvent être congénitales (maladie de Von Willebrand, hémophilie A, maladies auto-immunes avec anti-coagulants circulants lupiques) ou acquises par insuffisance hépatique, défibrination (CIVD et/ou fibrinogénolyse) et coagulopathie de dilution.

1. Troubles constitutionnels de l'hémostase

Les troubles constitutionnels de l'hémostase sont souvent connus en pré-partum et font l'objet d'une prise en charge spécifique. Ils sont donc rarement à l'origine d'une hémorragie grave du post-partum immédiat.

2. Troubles acquis de l'hémostase

Il existe des situations favorisantes :

- une prise médicamenteuse : aspirine, héparine de bas poids moléculaire, héparine non fractionnée ;
- les thrombopénies de fin de grossesse ;
- la pré-éclampsie et ses complications (hématome rétro-placentaire (HRP), HELLP syndrome), les infections graves (chorioamniotite, septicémie), l'embolie amniotique ou la mort fœtale in utero.

La coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) et la fibrinolyse peuvent être à la fois cause ou conséquence d'une HPP.

✓ ***Coagulation intravasculaire vasculaire disséminée (CIVD)***

L'incidence de la CIVD serait de 1/1000 grossesses. Elle peut se traduire par des anomalies biologiques et le diagnostic sera notamment évoqué dans un contexte d'HRP ou de toxémie gravidique notamment. Cliniquement, elle peut se manifester par une hémorragie de sang incoagulable.

Le diagnostic est confirmé par les examens biologiques : fibrinogène et plaquettes abaissés, un temps de Quick allongé, les facteurs du complexe prothrombinique diminués (II, V, VII, X) et la présence de complexes solubles (monomères de fibrine et PDF), de produits de dégradation du fibrinogène ou de produits de dégradation spécifiquement issus de la lyse de la fibrine (D-dimères).

✓ ***Fibrinolyse***

La fibrinolyse se différencie de la CIVD par des PDF très élevés, des D-dimères presque normaux, des plaquettes normales, l'absence de complexes solubles et un test de lyse des euglobulines inférieur à 30 minutes. Une fibrinogénolyse primitive est

exceptionnelle dans le contexte de l'obstétrique. Toutefois, une CIVD peut évoluer vers une fibrinolyse secondaire..

✓ ***Coagulopathie de dilution***

La coagulopathie de dilution peut s'observer lors de déperditions hémorragiques importantes. La baisse des facteurs de coagulation est constante et homogène. La coagulopathie s'explique par la fuite des facteurs de coagulation dans les pertes sanguines, mais aussi par d'autres mécanismes comme la dilution de ces facteurs par les produits de remplissage, leur consommation au niveau des lésions vasculaires, l'association à une CIVD, ou encore par l'action anticoagulante des citrates contenus dans les concentrés érythrocytaires, le plasma frais et les concentrés plaquettaires (21).

V- Facteurs de risque

Que l'on s'intéresse à la morbidité ou à la mortalité maternelles, les facteurs de risque hémorragique sont pratiquement les mêmes. Nous avons vu précédemment les facteurs de risque qui peuvent être corrélés à un processus étiologique spécifique d'HPP.

La prédiction de la survenue d'une HPP est faible (22) mais il existe des situations à risques liées à la patiente et au contexte socio-économique (11)(23) :

- l'âge de la mère : risque de décès par hémorragie multiplié par trois à partir de 35 ans et par huit au delà de 40 ans (24) ;
- l'obésité : indice de masse corporelle supérieur à 30 ;
- l'origine ethnique : hispanique, asiatique ;
- le niveau social et d'éducation ;
- l'absence de suivi de grossesse ;
- les antécédents d'HPP ;

Le risque d'HPP est plus élevé lors d'une césarienne, comparée à un accouchement par voie basse. Ce facteur de risque est reconnu par plusieurs études :

- ❖ Saunders et al. ont observé près de trois fois plus d'hémorragies en cas de césarienne après ajustement des variables (16% versus 4% en cas d'accouchement voie basse, OR 2,9; IC 95% 2,5-3,4) (25).
- ❖ Waterstone et al. ont étudié les facteurs prédictifs de morbidité sévère, avec le même ordre d'estimation concernant les césariennes en urgence (OR 3,09 ; IC 95% 2,29-4,17) (26).
- ❖ Stones et al. ont mis en évidence une différence significative entre césarienne d'urgence et césarienne programmée (RR 2,24 ; IC 99 % 1,43-3,53) (27).

VI- Prévention

Les facteurs de risque sont multiples et les situations à risque si nombreuses qu'il convient d'adopter une attitude systématique pour obtenir un réel bénéfice sur la réduction des pertes sanguines et la fréquence de survenue des HPP. Les Recommandations pour la pratique clinique (RPC) de 2004 visent à uniformiser les pratiques dans ce sens (4).

A- Pendant la grossesse

- Il convient de **dépister** pendant la grossesse les patientes ou situations à risque. Notamment par le bilan biologique démasquant une anémie, des troubles de la coagulation, un groupe sanguin rare.
- Puis de **traiter**, les femmes enceintes anémies par exemple.
- Et enfin de **prévenir** les complications en transférant par exemple les patientes dans une structure adaptée à la prise en charge.

B- Pendant le travail

- **Utilisation prudente d'ocytocine pendant le travail.**
Une dose importante et prolongée d'ocytocine provoque des contractions utérines intenses fatigue le muscle utérin et augmente le risque d'atonie au moment de la délivrance.
- **Prise en charge active de la troisième phase de travail.**
Elle a fait l'objet de 5 essais contrôlés randomisés (5) et d'une méta-analyse Cochrane. Les résultats montrent, en cas de délivrance dirigée, une réduction d'environ 60% de la survenue d'un saignement supérieur ou égale à 500 ml et 1000 ml, du taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dL à 24-48 heures après l'accouchement, et de la nécessité d'une transfusion sanguine, en comparaison à

une attitude expectative. Une réduction de 80% des besoins en utérotoniques thérapeutiques a été notée. Ainsi pour 12 patients recevant une prophylaxie active plutôt qu'une gestion physiologique, une HPP serait empêché.

C- Pendant le post-partum immédiat

Il convient d'assurer une surveillance rapprochée et des contrôles réguliers de l'hémodynamique, du globe utérin, des pertes sanguines, et de la cicatrice, pendant les deux premières heures du post-partum en salle de naissance.

VII- Prise en charge de l'HPP

L'HPP a fait l'objet en France de RPC établies sous l'égide du CNGOF, en collaboration avec l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES) et des sociétés nationales des autres disciplines concernées : anesthésie-réanimation (Sfar & CARO), radiologie (SFR), hémobiochimie (EFS) et sages-femmes (CNSF). Ces recommandations ont été publiées en décembre 2004 sous la forme d'un numéro spécial de la Revue française de gynécologie-obstétrique (28).

A- Traitement initial

Dès le diagnostic d'HPP posé, la prise en charge doit être hiérarchisée, protocolisée, et multidisciplinaire. Les intervenants potentiels (obstétriciens, anesthésistes-réanimateurs, sages-femmes, établissement de transfusion sanguine, bloc opératoire et service de radiologie) doivent être prévenus de manière conjointe et simultanée. Le facteur temps est primordial : il est important de noter l'heure initiale du diagnostic de l'hémorragie et d'évaluer quantitativement les pertes sanguines sur une feuille de surveillance adaptée.

Le traitement immédiat de l'HPP post césarienne débute par l'identification de l'origine du saignement : si le saignement provient de l'hystérotomie ou de son extension, des sutures supplémentaires doivent être réalisées (29).

Parallèlement, le traitement pharmacologique et la réanimation médicale sont débutés. Il est recommandé d'assurer la contraction utérine par l'administration d'utérotoniques de façon systématique, même si l'atonie n'est pas la principale cause de l'hémorragie, à l'exception du placenta accreta, de la rupture utérine et de l'inversion utérine.

1) Mesures médicamenteuses

On distingue les molécules de première ligne, utilisées dans les 30 premières minutes du diagnostic d'HPP, avec, comme gold standard, l'ocytocine et les

utérotoniques utilisés en seconde ligne en cas d'échec des mesures initiales avec principalement les prostaglandines.

a) L'ocytocine (SYNTOCINON®)

Produit de référence utilisé en première intention, en raison de son excellent rapport bénéfices/risques.

✓ Pharmacologie

L'ocytocine est une hormone ocytotique de synthèse, de constitution et propriétés pharmacologiques identiques à celles de l'ocytocine naturelle. Ce polypeptide est formé de neuf acides aminés synthétisé au niveau des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus, puis transporté et stocké par la posthypophyse avant d'être libéré dans la circulation sanguine.

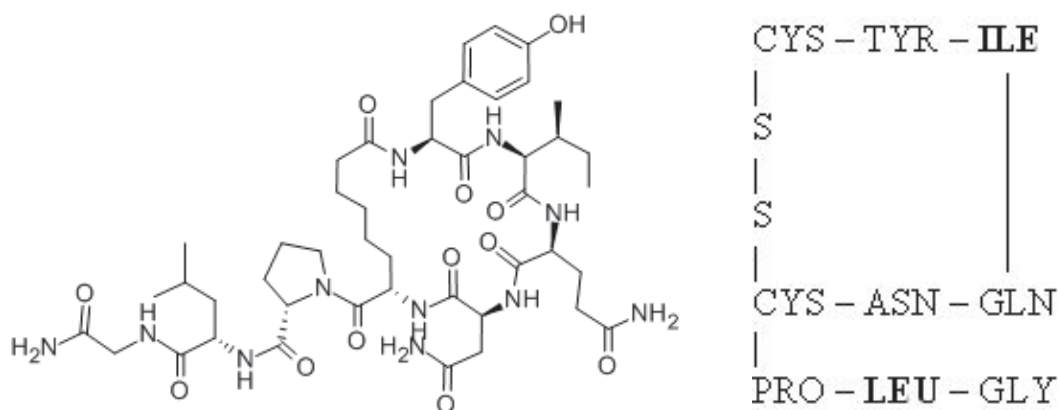


Figure 6: Molécule et séquence d'acides aminés de l'ocytocine

L'ocytocine est administrée par voie veineuse lente en bolus de 5 à 10 UI. L'administration intra-myométriale est possible notamment en cours de césarienne. L'effet est immédiat, avec une latence d'action par voie intraveineuse égale à 1 minute : augmentation de la fréquence et de l'intensité des contractions. Sa demi-vie varie de 4 à 12 minutes pour une durée d'action de 30 minutes à 1 heure. En perfusion intraveineuse continue, la réponse utérine est progressive et atteint un plateau en 20 à 40 minutes.

Son élimination est essentiellement hépatique et rénale.

✓ **Mécanisme d'action**

Pour comprendre son mécanisme d'action, reprenons la physiologie de la contraction du muscle utérin.

Le muscle utérin est un muscle lisse dont la contraction est provoquée par les ions Ca^{2+} . La concentration du calcium libre intracellulaire est le principal facteur de régulation de la contraction utérine via l'ouverture ou la fermeture des canaux calciques présents dans la membrane plasmique. La contraction du muscle utérin peut être modulée par des récepteurs de surface activant des systèmes messagers secondaires internes (Inositol triphosphate ou IP₃).

Les récepteurs à l'ocytocine sont couplés à la protéine G et utilisent en tant que second messenger l'IP₃. Les fibres myométriales sont, par ailleurs, douées d'une activité mécanique spontanée, fortement influencée par l'environnement hormonal: diminué par l'œstradiol et augmenté par la progestérone.

L'étude de la concentration et de la distribution des récepteurs à l'ocytocine, analysés sur le myomètre au cours de césariennes ou d'hystérectomies réalisées à différents stades de la grossesse, montre une concentration de récepteurs multipliée par 80 en fin de grossesse comparé à l'utérus non gravide et par douze entre le premier trimestre et le dernier mois de la grossesse. La concentration en fin de grossesse est encore doublée voire triplée en début du travail puis diminue en fin de dilatation.

Une fois liée à son récepteur couplé à une protéine G, l'ocytocine stimule l'activité d'une enzyme membranaire, la phospholipase C, entraînant l'hydrolyse d'un phospholipide membranaire particulier, le phosphatidyl-inositol 4,5 biphosphate (PIP₂) et une augmentation du taux intracellulaire d'IP₃. L'IP₃ une fois fixé sur son récepteur localisé sur les membranes intracellulaires, provoque l'ouverture du tunnel permettant aux ions Ca^{2+} de passer. Tous ces effets conduisent à l'augmentation de la concentration intracellulaire du Ca^{2+} et induisent une contraction.

L'ocytocine a également une action sur la production de lait par la glande mammaire et à doses élevées une action vasodilatatrice.

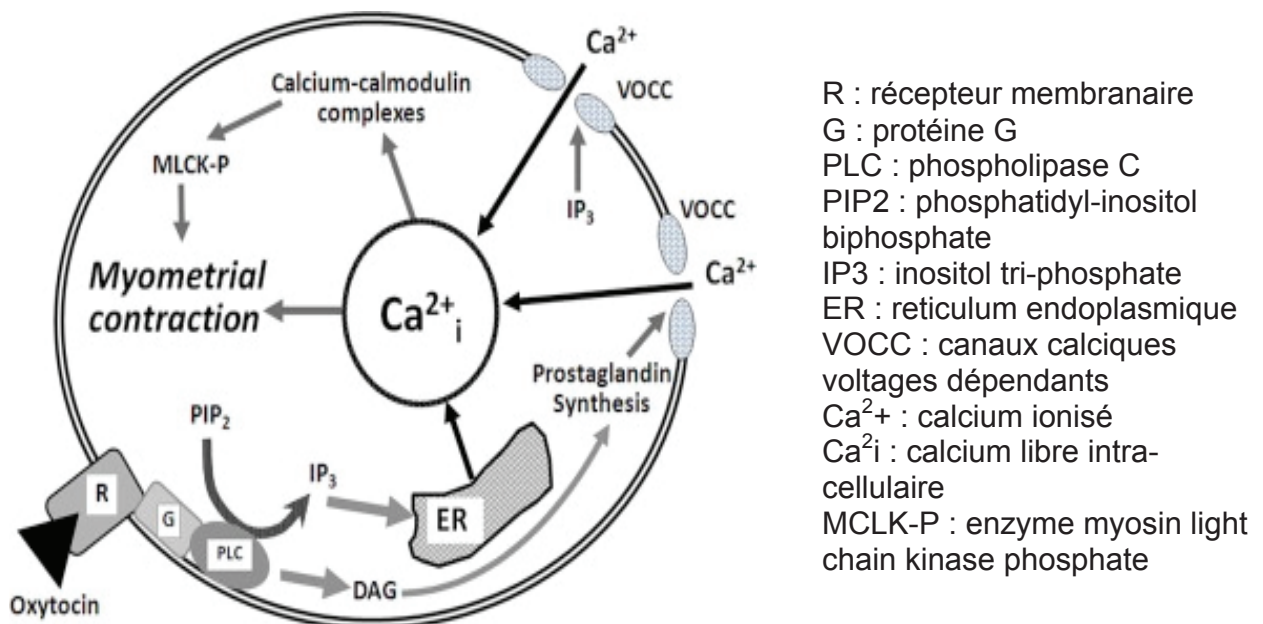


Figure 7 : Action de l'ocytocine sur le myomètre

✓ *Utilisation préventive et curative*

En post-partum immédiat, l'ocytocine permet l'obtention d'une bonne rétraction utérine. Selon les recommandations de l'HAS 2009, l'administration d'un bolus prophylactique de 5 à 10 UI en IVL (en 15 secondes minimum) au cours de la césarienne est recommandé pour obtenir une délivrance dirigée quasi instantanée avec de moindres pertes sanguines (30).

Le relais sera assuré par une perfusion d'entretien de 5 à 10 UI/h pendant 2 heures selon la tonicité utérine. Une légère hypotonie utérine pendant la fermeture de l'hystérotomie pourra nécessiter l'injection supplémentaire de 5 UI en IVL ou dans le 1^{er} flacon de la perfusion et/ou l'accélération du débit du deuxième.

En curatif, l'ocytocine traite les atonies utérines consécutives à une HPP : la dose maximale autorisée n'a pas été définie. En théorie elle serait de 80 unités mais en pratique on ne dépasse pas 30 à 40 UI avant d'administrer la sulprostone.

✓ *Précautions d'emploi*

Les effets indésirables maternels de l'ocytocine sont :

- Rares nausées, vomissements ;
- Troubles du rythme cardiaque, ischémie myocardique, sous décalage du segment ST, CIVD ;
- Allergies et exceptionnellement réaction anaphylactoïde ;
- Hypotension immédiate transitoire avec flush et tachycardie réflexe pouvant être observée après injection intraveineuse trop rapide par vasodilatation systémique. Une élévation aiguë des résistances vasculaires pulmonaires a de plus été décrite lors de perfusions continues ;
- En cas de perfusion prolongée à fortes doses, effet antidiurétique avec surcharge hydrique, céphalées, nausées.

Les contre indications de l'ocytocine sont :

- Hypersensibilité à l'un des composants ;
- Fragilité ou distension excessive de l'utérus ;
- Troubles cardiovasculaires, toxémie gravidique sévère ;
- Prédisposition à l'embolie amniotique (mort fœtale in utero, hématome rétro-placentaire) ;
- Placenta praevia.

La prudence est de mise chez les patientes prédisposées à une ischémie myocardique due à une maladie cardiovasculaire préexistante (telle qu'une cardiomyopathie hypertrophique, ischémique ou valvulaire) et chez les patients présentant un «syndrome du QT long».

Liou et al. (31) ont reporté deux cas suspects d'avoir un syndrome du QT long préexistants d'avoir développé une tachycardie ventriculaire immédiatement après l'injection intraveineuse d'ocytocine. Deux cas d'arrêt cardiaque après injection de 10 UI d'ocytocine en IV ont été observés (32). L'un suite à une hypovolémie par vasoplégie due à une rachianesthésie étendue dans un contexte d'HPP, et l'autre dans un tableau d'insuffisance cardiaque droite par décompensation lors de la grossesse d'une hypertension artérielle pulmonaire.

b) Les dérivés de l'ergot de seigle :

Deux produits existent :

- Méthergin® = méthylergométrine 0,2 mg en intramusculaire ou intra-mural
- Syntomérine® = association de 0,5 UI d'ergométrine et 5 UI d'ocytocine

Ils agissent sur les récepteurs alpha-adrénergiques du myomètre et sont plus facilement utilisés dans les pays anglo-saxons.

Les dérivés de l'ergot de seigle n'ont pas montré d'efficacité supérieure à l'ocytocine mais ils ont plus d'effets secondaires (33) : nausées et vomissements, hypertension artérielle, douleurs, œdème pulmonaire, ischémie ou nécrose myocardique et AVC, en particulier lors d'un passage intravasculaire (34)(35). Ces effets cardiovasculaires ont proscrit l'utilisation de la méthylergométrine intraveineuse en France.

Les recommandations FIGO de novembre 2006 précisent que si l'établissement n'a pas d'ocytocine, l'utilisation des dérivés de l'ergot de seigle est possible dans la mesure où la femme ne présente aucune contre-indication à leur utilisation : HTA sévère, cardiopathies, vascularites, tabagisme, HTA gravidique et syndromes vasculo-rénaux.

c) Les Prostaglandines :

On dispose de deux types de prostaglandines :

✓ Les prostanglandines E2 : sulprostone NALADOR®

La sulprostone est un dérivé synthétique analogue de la prostanglandine E2 utilisée en France dans les atonies utérines résistantes à l'ocytocine. C'est la molécule la plus utilisée pour le traitement curatif de l'HPP.

L'efficacité du traitement est directement liée à la rapidité d'administration suite au diagnostic: un délai supérieur à 30 minutes multiplierait par 8,3 le risque d'échec du traitement (36). Ainsi le recours à la sulprostone est envisagé après échec des 30 UI d'ocytocine et/ou un délai de 15 à 30 minutes.

La sulprostone ne s'administre que par perfusion intraveineuse contrôlée par seringue électrique en raison du risque de survenue d'accidents cardiovasculaires graves lors de son utilisation intra-murale, intramusculaire ou intraveineuse directe.

L'administration initiale consiste en la perfusion d'une ampoule de 500 µg en 1 heure. La poursuite du traitement se fait par la perfusion plus lente d'une seconde

ampoule de 500 µg en 3 heures. Il est recommandé une dose maximale de 3 ampoules (au total 1500 µg sur 24h) mais l'administration cette dernière n'est pas systématique et ne doit être envisagée qu'après évaluation des autres techniques d'hémostase (ballon de Bakri, chirurgie, embolisation). Il n'existe à ce jour aucune évidence sur l'intérêt de l'administration d'une 3^{ème} ampoule d'entretien en cas d'arrêt du saignement.

La surveillance est essentiellement cardio-vasculaire. La sulprostone est contre indiquée en cas d'antécédents coronariens, HTA permanente et sévère, insuffisance cardiaque décompensée, asthme et glaucome.

✓ ***Les prostaglandines E1, le misoprostol CYTOTEC®***

Peu onéreux, facilement disponible grâce à sa conservation à température ambiante et son administration par voie orale ou intra-rectale, le misoprostol n'est pourtant pas recommandé en prophylaxie de l'HPP. Il n'est pas plus efficace que l'ocytocine dans cette indication et ses effets indésirables sont plus nombreux.

Initialement utilisé comme antiulcéreux, le misoprostol trouve son indication dans l'induction du travail en cas d'interruption de grossesse et mort in utéro. Il a été peu étudié pour les césariennes.

La Cochrane Database de 2013 (37) conclue que le misoprostol ne semble pas influencer la mortalité maternelle lorsqu'il est utilisé pour prévenir ou traiter l'HPP mais est associé à un risque accru de fièvre, en particulier à des doses supérieures ou égales à 600 µg.

Fazel et al. (38) ont comparé les effets de l'administration du misoprostol intra-rectal à la dose de 400 µg à l'ocytocine intraveineuse en cours de césarienne. On n'observait pas de différence d'efficacité entre les deux produits. Seuls les frissons et la température étaient plus fréquents dans le groupe misoprostol.

Gibbins et al. (39), Widmer et al. (40) et Blum et al. (41) ont démontré que, dans les situations où l'ocytocine prophylactique a déjà été administrée, le misoprostol n'a pas montré son intérêt dans le traitement de l'HPP, mais entraînait la survenue d'effets secondaires tels que des frissons ou de la fièvre.

Ainsi dans les milieux où elle est disponible, l'ocytocine doit rester le gold standard à la fois pour la prophylaxie et le traitement de première intention de l'HPP par atonie utérine. Dans les pays en voie de développement, l'utilisation du misoprostol reste une alternative intéressante devant son faible coût et son utilisation sans réfrigération ni perfusion intraveineuse.

d) Conclusion

Le recours aux utérotoniques est systématique devant une prise en charge initiale d'HPP, et notamment en cas d'atonie utérine. La littérature sur le sujet est vaste, hétérogène et les résultats parfois discordants. L'ocytocine reste le médicament utérotonique de première ligne pour la prophylaxie et le traitement de l'atonie utérine alors que les prostaglandines ne sont envisagées qu'en cas de persistance des saignements ou de l'atonie utérine après 15 à 30 minutes.

2) Mesures d'anesthésie réanimation

La mise en condition et réanimation médicale, gérée par les anesthésistes, doit être contemporaine de la prise en charge obstétricale et médicamenteuse.

- vérification de la bonne fonctionnalité de la voie veineuse périphérique, pose d'une deuxième voie d'abord voire d'une voie centrale
- oxygénothérapie nasale ou au masque
- monitoring : électrocardioscope, mesure régulière non invasive de la pression artérielle, oxymétrie de pouls, sondage à demeure
- prélèvement sanguin d'une numération formule sanguine et bilan de coagulation
- commande de concentrés de globules rouges (CGR) et plasma frais congelés (PFC) selon les premiers résultats de l'hémoglobine capillaire (Hemocue®) et/ou de l'analyse de la coagulation par thromboélastométrie rotationnelle (Rotem®).

a) Maintien de la volémie

La lutte contre l'hypovolémie associée à une bonne oxygénation prévient la survenue d'un choc hémorragique, et l'entretien et l'aggravation d'une CIVD.

Le remplissage massif par cristalloïdes et/ou colloïdes peut être associé si besoin aux catécholamines (noradrénaline).

b) Correction de l'anémie

Si la spoliation sanguine est trop importante, la transfusion de culots globulaires isogroupes-isorhésus, phénotypés et déleucocytés est nécessaire, afin de maintenir un hématocrite supérieur ou égal à 30 % et un taux d'hémoglobine entre 7 et 10 g/dl. Le but de la stratégie transfusionnelle est de corriger l'hypovolémie, de maintenir l'oxygénation tissulaire et de corriger la coagulopathie.

La tendance actuelle est d'administrer PFC et CGR selon un ratio élevé (environ 1 PFC pour chaque CGR) (42).

Les critères de transfusion sont une mauvaise tolérance maternelle, un volume de pertes sanguines supérieur à 25% de la masse sanguine ou un taux d'hémoglobine inférieur à 8 g/dl avec saignements persistants.

Le plasma frais congelé (PFC) peut être utilisé en première intention, même sans attendre le résultat du bilan d'hémostase si la situation clinique paraît l'exiger. Une transfusion de concentrés plaquettaires reste d'actualité en cas de thrombopénie inférieure à 50 000/mm³ associée à une hémorragie active au cours d'une césarienne bien que l'administration proactive de plaquettes semble prometteuse (42).

En cas de transfusion massive, l'utilisation de réchauffeurs/transfuseurs rapides est indispensable pour atteindre les objectifs hémodynamiques et hémostatiques suivants (43) :

- pression artérielle moyenne supérieur à 60-70 mmHg, diurèse horaire > 0,5 ml/kg/h, température $\geq 35^{\circ}\text{C}$;
- Hémoglobine > 7 g/dl ; plaquettes > 50 000/mm³ ; fibrinogène > 1-2 g/l ; TP > 50%, pH $\geq 7,2$

La morbidité (dysfonction d'organes) et la mortalité maternelle apparaît liée au retard de remplissage vasculaire et de correction de l'anémie durant une HPP sévère (44).

c) Cell-Saver®

En plus de la transfusion homologue, l'utilisation peropératoire de la technique de récupération et d'autotransfusion par Cell-Saver® est une alternative envisageable

en cas d'hémorragie obstétricale grave. Cependant, la littérature disponible ne retrouve pas de bénéfice quant à son utilisation au cours des césariennes (45)(46). Une aspiration différente doit être utilisée pour le liquide amniotique. Un double lavage et un filtre à leucocytes seront utilisés avant l'autotransfusion mais les risques de coagulopathie ainsi que d'embolie amniotique ne sont pas écartés (47).

d) Correction des troubles de l'hémostase

Si l'hémorragie persiste ou paraît diffuse, il faut suspecter un trouble de l'hémostase. Le bilan biologique recherche une hypofibrinogénémie, une thrombopénie et des signes de CIVD ou fibrinolyse.

Le taux de fibrinogène (≤ 2 g/l) est un marqueur prédictif de l'HPP grave (48). Si l'administration de fibrinogène est indiquée à un taux < 1 g/l, son administration plus précoce pourrait être utile (42). Une hypofibrinogénémie acquise peut s'expliquer par une coagulopathie de dilution, la perte du fibrinogène dans le flux hémorragique, une CIVD ou fibrinolyse.

Les principes du traitement de la CIVD sont l'apport des éléments consommés mais surtout le traitement de son origine étiologique. Les saignements entraînent la déperdition des facteurs de coagulation et des plaquettes qui aggravent la coagulopathie et l'hémodilution par remplissage vasculaire et favorisent l'apparition et l'entretien de la CIVD. Le contrôle de l'hémorragie est le seul moyen de briser ce « cercle vicieux ».

Les RPC de décembre 2004 n'avaient pas retenu de produits hémostatiques susceptibles d'apporter une aide significative dans les HPP sévères (21). Depuis, de nombreuses publications se sont intéressées à l'utilisation du facteur VII activé recombinant (rFVIIa = Novoseven®) et quelques-unes à l'acide tranexamique (Exacyl®).

➤ *Le facteur VII activé recombinant (rFVIIA : Novoseven®)*

Le FVIIa est un agent pro-hémostatique initialement développé pour le traitement des hémophiles allo-immunisés. Il active directement le facteur X à la surface des

cellules, notamment des plaquettes, conduisant à la génération de thrombine et à l'activation de la coagulation à l'endroit de la brèche vasculaire. Pour les hémorragies du post-partum, des résultats intéressants en termes d'épargne transfusionnelle, de morbidité et de mortalité maternelles ont été décrits, permettant d'éviter des hystérectomies d'hémostase (49).

Alfirevic et al. (50) ont suggéré que le rFVIIa permet d'obtenir une diminution importante du saignement chez 60 à 80 % des patientes, une hémostase chirurgicale facilitée et une réduction des besoins transfusionnels.

Magon N. et al. (51), Kobayashi T. et al. (52) et Huber et al. (53) ont montré que le rFVIIa réduit significativement les saignements, conduit à la stabilisation rapide des patients et permet d'éviter l'hystérectomie après échec des mesures médicales et chirurgicales conservatrices.

L'effet secondaire le plus redouté de cet agent est la complication thrombotique veineuse (fréquence estimée entre 1 et 2 %), le post-partum étant une période à haut risque thrombogène.

Il existe depuis 2008 en France un consensus hors AMM sur l'emploi du rFVIIa dans les HPP résistantes à la stratégie thérapeutique sous la forme d'une Procédure Thérapeutique Temporaire (PTT). Les doses habituellement employées varient entre 60 et 120 µg/kg ; l'injection peut être répétée trois heures plus tard en cas de persistance de l'hémorragie.

Malgré le manque d'études randomisées sur les hémorragies réfractaires sans autre indication évidente que l'hystérectomie, l'administration du rFVIIa doit être envisagée comme une option thérapeutique de deuxième ligne. Elle serait bénéfique avant la chirurgie, notamment pour préserver la fertilité des patientes. Sa place par rapport à d'autres procédures telles que l'embolisation artérielle ou la ligature vasculaire n'est toutefois pas encore clairement établie.

➤ **Acide Tranexamique (Exacyl®)**

Il s'agit d'un anti-fibrinolytique puissant et bon marché, efficace dans le traitement et la prévention d'hémorragies consécutives à une fibrinolyse locale.

Principalement utilisé en chirurgie (orthopédie), il est recommandé en cas d'échec des utérotoniques, mais le niveau de preuve est assez faible (42)(54). L'efficacité de cet antifibrinolytique n'a pour l'instant été établie qu'en administration prophylactique (55). Gai et al. (56) ont observé que l'acide tranexamique réduit statistiquement l'importance des saignements de la délivrance du placenta aux 2h du post-partum, sans d'avantage d'effet secondaire ou de complication.

Ducloy A.S et al. (57) ont observé l'efficacité de l'administration d'une forte dose d'acide tranexamique lors du diagnostic d'HPP après accouchement par voie basse. Sont observés une réduction significative des pertes sanguines et de la transfusion de CGR, au prix d'effets secondaires tels que des vomissements ou des troubles visuels.

Le faible coût et l'absence de sur-risque thrombotique veineux identifié (58) militent pour l'emploi de l'acide tranexamique aux doses classiques (1 à 2 g IVL en 10-20 min, puis 1 g/h sans dépasser 4 g au total) lors des HPP résistantes à la sulprostone.

B- Traitements de seconde intention

Il est nécessaire de recourir à la phase suivante du traitement si l'hémorragie persiste au-delà de 30 minutes de traitement non invasif. Ce délai sera modulé en fonction de l'abondance de l'hémorragie, de son retentissement hémodynamique et des moyens thérapeutiques mis en œuvre jusqu'à présent.

Les traitements envisageables sont de deux sortes : radiologiques et chirurgicaux. L'indication et le type d'intervention doit se discuter en fonction de plusieurs paramètres : la cause de l'hémorragie, la situation obstétricale (césarienne ou voie basse), le degré d'urgence lié à l'état hémodynamique de la patiente et les moyens techniques et humains disponibles sur place.

La radiologie interventionnelle, et plus précisément l'embolisation des artères utérines, est préférée en cas d'HPP suite à un accouchement par voie basse. L'alternative récente est le tamponnement par ballon endo-utérin.

En cas de césarienne, la prise en charge sera plus facilement chirurgicale avec dans la mesure du possible un traitement conservateur.

Nous allons revenir sur ces deux types de prises en charge, parfois même intriquées, et sur les nouveautés en matière de traitement de l'HPP.

- **Hémorragie en cours de césarienne**

Utérus sain, placenta normalement inséré, délivrance facile

- 1) ligature bilatérale des artères utérines et des ligaments ronds
- 2) si échec ou CIVD : ligature bilatérale des pédicules lombo-ovariens
- 3) si échec : hystérectomie

Hémorragie du segment inférieur (praevia, déchirure)

- 1) stepwise
- 2) si échec : sutures hémostatiques multipoints du segment inférieur
- 3) si échec : hystérectomie

Placenta accreta

Placenta laissé en place et stepwise ou bien hystérectomie d'emblée

- **Hémorragie d'origine haute après voie basse ou à distance de la césarienne**

- 1) Embolisation si hémodynamique stable et plateau technique proche
- 2) Sinon laparotomie

1) Prise en charge chirurgicale

On distingue les traitements conservateurs du traitement radical par hystérectomie d'hémostase.

➤ **Traitements conservateurs**

Les techniques de conservation utérine doivent être réalisées en priorité afin de préserver la fertilité des patientes. Ils ont pour but de diminuer transitoirement la pression de perfusion en attendant que les mécanismes physiologiques d'hémostase et de coagulation prennent le relais et stoppent le saignement. Nous ne disposons pas actuellement de travaux comparatifs entre les différentes techniques chirurgicales permettant d'affirmer qu'une méthode est supérieure à une autre.

Si l'HPP est constatée en cours de césarienne, les ligatures vasculaires doivent être entreprises en première intention.

✓ **La ligature des artères utérines**

La ligature bilatérale des artères utérines par voie abdominale

Elle a été décrite dès 1952. Après décollement du péritoine vésico-utérin et traction vers le haut de l'utérus, elle consiste à lier, deux à trois cm en dessous du niveau de l'hystérotomie, la branche ascendante des artères utérines avec le paquet veineux qui l'accompagne en profondeur.

O' Leary (59) rapporte une efficacité de 96 % sur une série de 265 ligatures des artères utérines réalisées au cours d'une césarienne. L'atonie utérine était la principale indication. Les 10 échecs étaient essentiellement en rapport avec des anomalies d'insertion placentaire (placenta praevia, placenta accreta).

La ligature bilatérale des artères et des veines utérines est une technique simple, rapide, facilement reproductible, et de faible morbidité. La fertilité est préservée tant que les pédicules ovariens ne sont pas ligaturés.

Elle est toujours réalisable avant de pratiquer une hystérectomie ; elle constitue d'ailleurs sa première séquence opératoire. Par conséquent, elle ne saurait être tenue responsable d'une quelconque perte de chance en différant le temps de l'hystérectomie.

La triple ligature de Tsurunikov

Cette technique est une variante de la précédente. Elle y associe de principe la

ligature des ligaments ronds et utéro-ovarien. Pour 24 patientes présentant une HDD résistante au traitement médical, Tsirulnikov a obtenu 100 % de succès avec cette méthode (60). L'atonie utérine était la principale indication. On observe peu de complications.

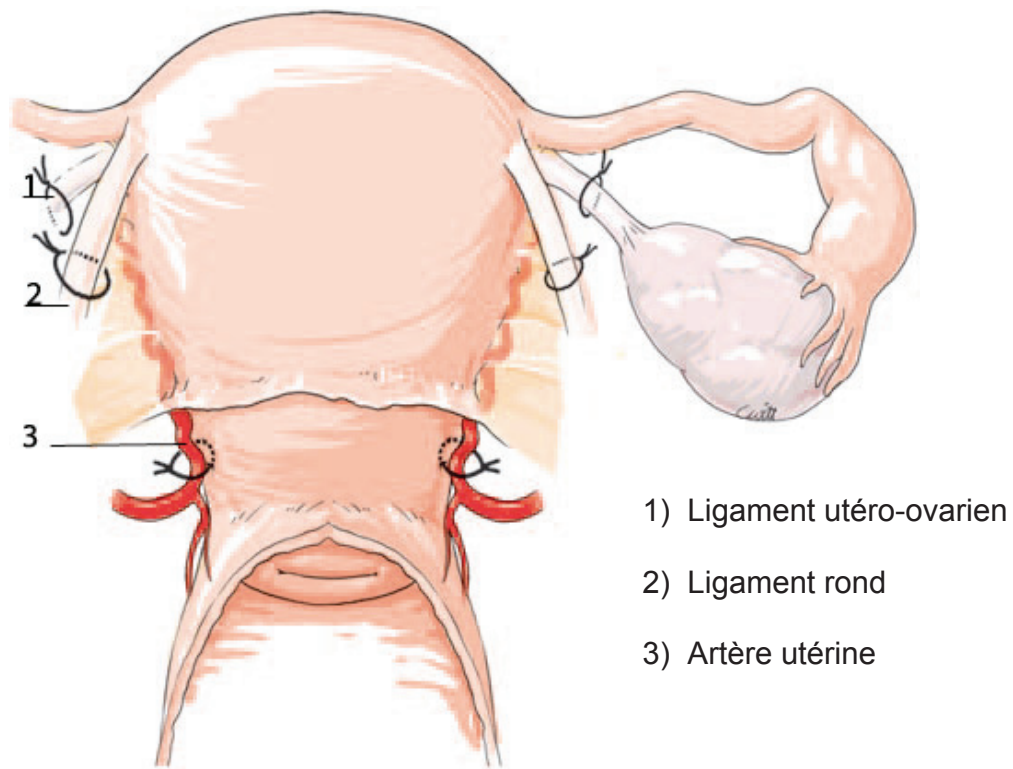
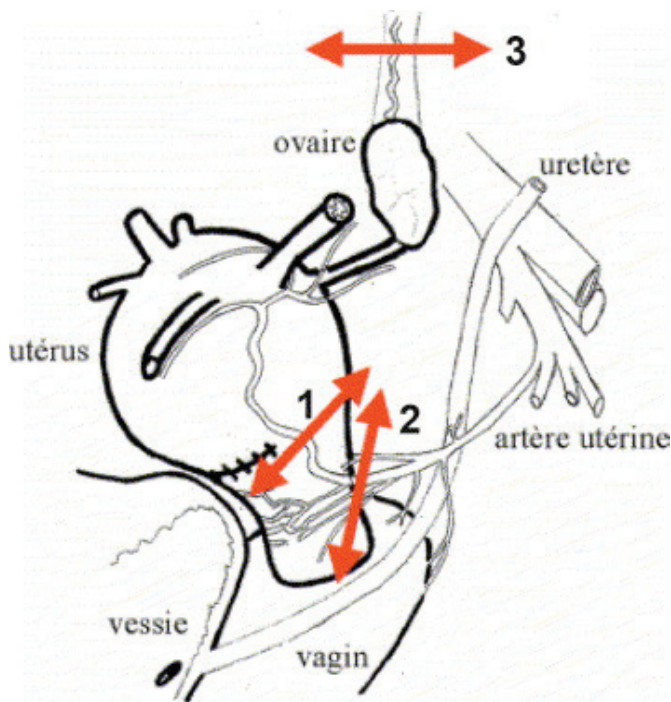


Figure 8: Triple ligature selon Tsirulikov

✓ ***La ligature étagée ou « stepwise »***

La méthode stepwise, par son caractère progressif, semble adaptée à la plupart des situations, que l'hémorragie soit corporeale, segmentaire inférieure ou cervicale. En cas de troubles majeurs de l'hémostase, elle permet d'éviter l'hystérectomie radicale.



- étape 1 : ligature des artères utérines
- étape 2 : ligature basse des deux artères utérines et de leurs branches cervico-vaginales
- étape 3 : ligatures des pédiculesombo-ovariens

Figure 9: Ligature étagée ou stepwise

Il s'agit d'une dévascularisation progressive des pédicules vasculaires afférents de l'utérus. La procédure comprend trois étapes successives. Chaque étape n'est réalisée que si l'étape précédente n'assure pas l'arrêt de l'hémorragie dans un délai de 10 minutes.

✓ **La technique de B-Lynch**

Cette technique a été décrite par B-Lynch en 1997 sur 5 cas, avec un taux de succès de 100% (61). Elle consiste à réaliser une suture en bretelle autour du corps utérin: deux points en X au fil résorbable sur chaque angle de l'hystérotomie puis deux bretelles en avant et en dessous de l'hystérotomie permettant la compression de l'utérus et l'accolement des deux parois. L'indication de choix du B-Lynch est l'atonie utérine en cours de césarienne.

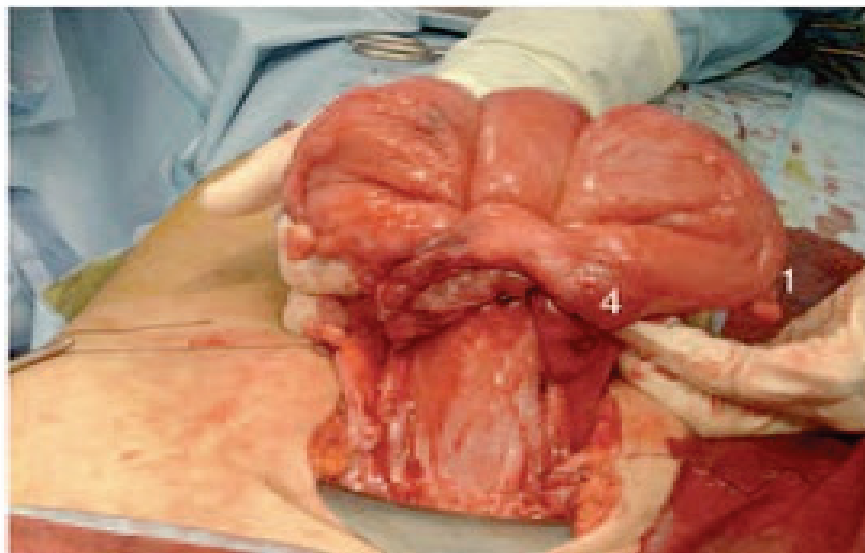
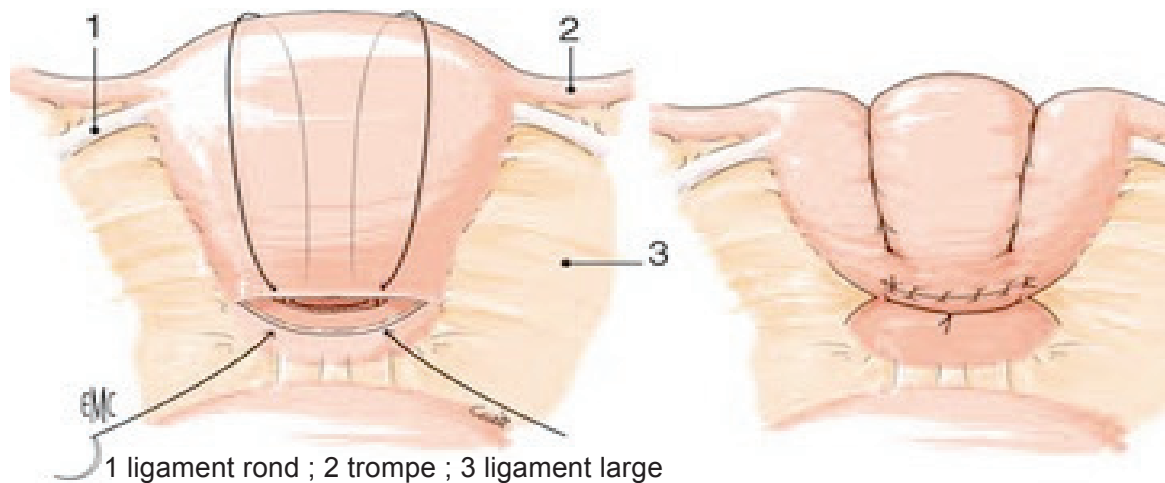


Figure 10: Suture selon B-Lynch

Hayman a modifié la technique initiale en substituant à la suture unique, deux bretelles médio-latérales verticales indépendantes, sans recours à l'hystérotomie.

✓ **Capitonnage selon CHO ou sutures multipoints**

Utile dans l'atonie utérine, mais surtout dans les anomalies d'insertion placentaire type placenta praevia et/ou accreta, elle consiste en la réalisation de multiples points en croix (face postérieure) ou en cadre (face antérieure), distants de 2-3 cm. L'objectif est également d'assurer l'hémostase par compression, en appliquant entre elles les parois antérieure et postérieure de l'utérus.

Cho et al. (62) rapportent une série de 23 patientes traitées par cette méthode. Douze patientes avaient une atonie utérine, 7 un placenta accreta (dont 5 accretas praevias) et 4 un placenta praevia simple : il n'y a eu aucun échec. Quatre grossesses ultérieures ont ensuite été décrites parmi ces patientes.

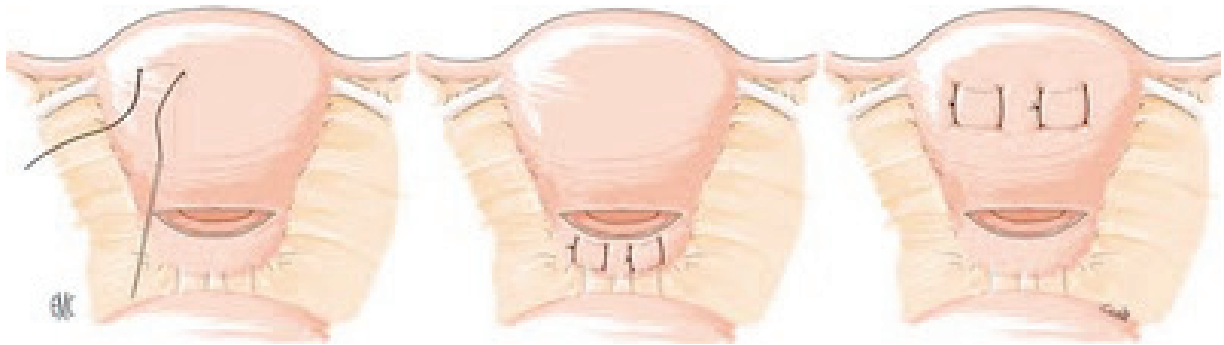


Figure 11: Sutures en croix de CHO

Il est difficile de comparer ces techniques de capitonnage utérin puisqu'elles sont le plus souvent associées. La morbidité serait importante au vu des cas décrits de synéchies (entravant la fertilité ultérieure), nécrose utérine et modifications corporeales du muscle utérin.

✓ ***La ligature bilatérale des artères hypogastriques (LBAH)***

Quand l'origine pelvienne du saignement est extra-utérine en particulier dans les lésions traumatiques obstétricales, la ligature des artères hypogastriques reste la technique de référence. C'est un geste difficile entraînant une dévascularisation cervicale complète, avec des complications graves telles que les plaies veineuses ou plaies urétérales.

La technique, décrite par Reich en 1961 (63), est lourde et donne des résultats moins satisfaisants qu'attendus, puisque seulement 42 % de succès ont été observés par certains auteurs (64). Elle consiste à aborder les vaisseaux iliaques et à individualiser les artères iliaques internes qui seront liées au fil résorbable.

Après extériorisation et traction de l'utérus vers l'avant et latéralement, le péritoine est ouvert en regard de l'artère iliaque externe, dans l'axe des vaisseaux. Le péritoine est décollé vers le haut jusqu'à la bifurcation iliaque. Le repérage de

l'uretère et de l'artère hypogastrique est suivi d'une dissection prudente entre l'artère et la veine hypogastrique. Cette dissection n'est pas dangereuse si l'on prend soin de bien pénétrer dans la gaine de l'artère. Il faut alors passer un dissecteur entre l'artère et la veine pour ligaturer l'artère. Le serrage du nœud 2 cm sous la bifurcation, permet l'occlusion de l'artère hypogastrique sans les branches postérieures à destination fessière.

La LBAH est jugée efficace si l'hémorragie cesse en 15 à 30 minutes.

Des complications sont possibles à type de plaie de la veine hypogastrique ou d'ischémie périnéale transitoire.

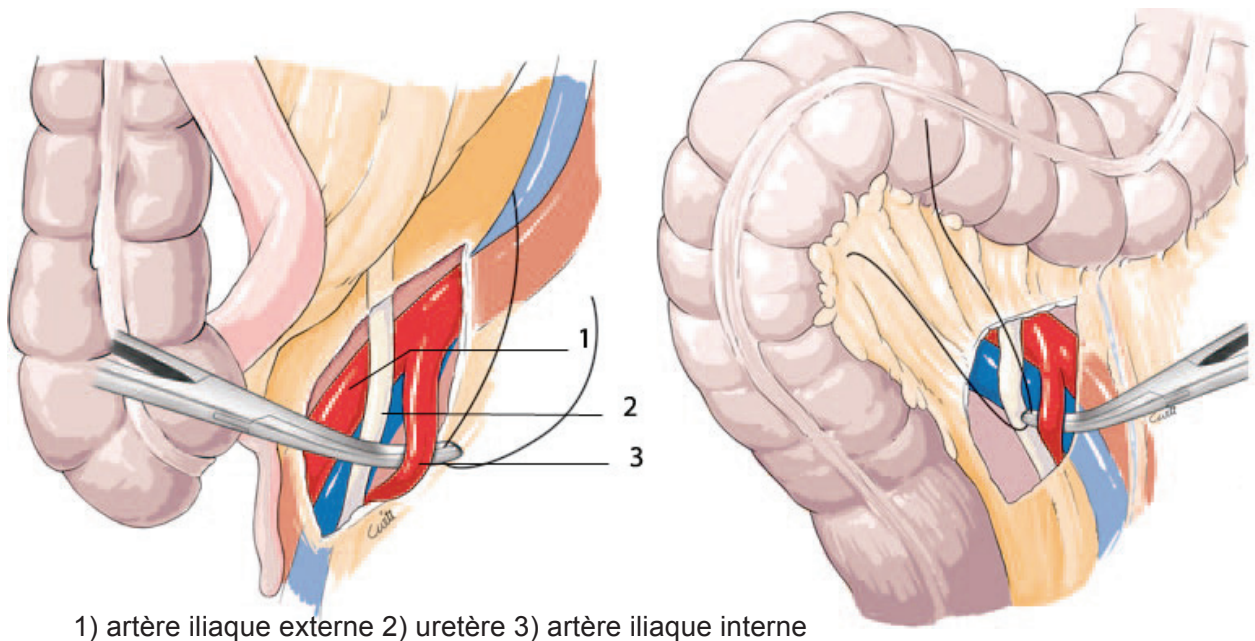


Figure 12: Ligature de l'artère hypogastrique

✓ **Suture de Zheng**

Une nouvelle suture de compression utérine a été décrite en 2011 par Zheng et al. (65). Cette variante est réalisée sans pénétrer dans toute l'épaisseur de la paroi ni même dans la cavité utérine, et sans suture entre elles des parois antérieure et postérieure de l'utérus ensemble. Cette suture permet de réduire au maximum les risques de nécrose, les complications infectieuses et l'infertilité secondaire.

Après extériorisation de l'utérus, une aiguille est insérée au niveau du segment

inférieur de la paroi antérieure à droite (A), sans pénétrer toute l'épaisseur du myomètre, puis au niveau du fond utérin droit (B) et enfin au niveau du segment inférieur droit de la paroi postérieure (C). Les deux extrémités sont ensuite nouées sur le fond utérin tout en comprimant bi-manuellement l'utérus (D). La même opération est réalisée à gauche.

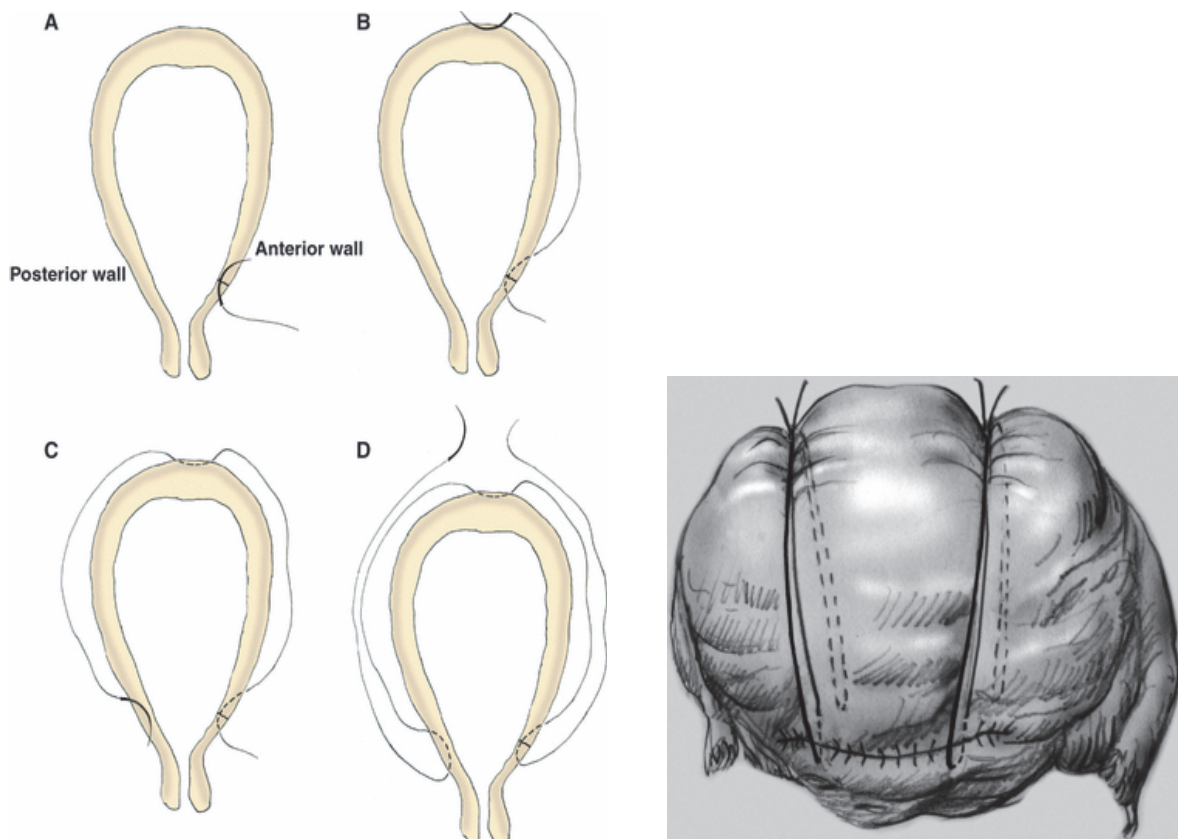


Figure 13 : Suture de Zheng

✓ **Cas particulier du placenta accreta**

Les anomalies d'insertion placentaire sont un facteur de risque d'échec des méthodes conservatrices. En présence d'un placenta suspecté d'être accreta, une tentative douce de délivrance sera effectuée afin de s'assurer de la réalité de l'accrétion. La partie accreta du placenta peut être laissée en place, le cordon ombilical sectionné à son maximum. Ensuite, la patiente est orientée soit vers une embolisation soit vers une chirurgie de ligatures vasculaires. À distance, le reliquat placentaire, lorsqu'il n'est pas expulsé spontanément, est traité par injection de méthotrexate et curetage évacuateur ou par résection hystéroscopique.

Quand une option conservatrice a été retenue, celle-ci doit être rapidement efficace sur l'hémorragie ; un délai de 30 minutes semble raisonnable. Il apparaît dangereux de multiplier les procédures. L'échec d'une procédure est l'indication formelle à une hystérectomie d'hémostase.

➤ ***Traitement non conservateur : l'hystérectomie
d'hémostase***

Dans les pays développés, son incidence a été divisée par 10 en 30 ans. Elle est aujourd'hui évaluée à 4/10 000 naissance (66). Le placenta accreta est devenu son premier motif de réalisation (60 % des cas), devant l'atonie utérine (20 %)(66). La prise en charge efficace de l'atonie utérine par le traitement pharmacologique, la chirurgie conservatrice, ou la radiologie interventionnelle, expliquent en partie ce constat.

On envisage l'hystérectomie d'hémostase lorsque la survie de la patiente est menacée, après échec des mesures conservatoires, ou d'emblée en cas de délabrement utérin majeur (notamment en cas de rupture utérine), ou de placenta accreta étendu. Les ligatures vasculaires apparaissent discutables chez la femme plus âgée, multipare, qui ne désire plus de grossesse, ou présentant un utérus fibromateux.

L'hystérectomie subtotale inter-annexielle sera préférée à l'hystérectomie totale étant donné qu'elle est plus simple, plus rapide et aussi efficace que l'hystérectomie totale.

Si l'hémorragie persiste après hystérectomie, la ligature bilatérale des artères hypogastriques peut être effectuée. En cas d'inefficacité, un tamponnement pelvien peut se concevoir avec ablation des champs à distance de l'épisode aigu (24 à 48 heures), quand les troubles de la coagulation seront corrigés.

2) La radiologie interventionnelle

L'embolisation des artères utérines est une technique de radiologie interventionnelle utilisée avec succès depuis plus de 30 ans dans la prise en charge des hémorragies

graves, en contexte gynécologique ou obstétrical. La technique fut d'abord décrite par Brown et al. en 1979 (67), puis par Pais et al. en 1980 (68).

Dans la prise en charge des HPP, il existe à l'heure actuelle des indications précises d'embolisation : atonie utérine résistant aux utérotoniques (en particulier après un accouchement par voie basse), hémorragie d'origine cervico-utérine, thrombus vaginal, ou déchirure cervico-vaginale. L'embolisation peut également être proposée en cas d'anomalie d'insertion placentaire pour tenter d'éviter l'hystérectomie. Ce geste ne peut être envisagé que si l'hémodynamique de la patiente le permet, et si un transfert rapide vers plateau technique adapté est possible.

La technique consiste en une embolisation sélective à l'aide d'un cathéter introduit dans l'artère fémorale, sous anesthésie locale, et contrôle radioscopique. Après cathétérisme rétrograde jusqu'à la bifurcation aortique, puis successivement de chaque axe hypogastrique, l'injection de produit de contraste dresse une cartographie artérielle pelvienne. L'artériographie permet d'analyser l'anatomie artérielle, et peut parfois mettre en évidence une vascularisation collatérale de l'utérus, par les artères ovariennes ou par les artères cervico-vaginales. Quand l'artère à l'origine du saignement est identifiée, son cathétérisme sélectif est effectué, et elle est alors embolisée. On injecte une substance biologique résorbable de gélatine porcine sous formes de fragments d'éponge de 1 à 3 mm (Gelfoam®, Curaspon®, Spongel®, Polyvinylalcohol (PVA)) qui bloquent l'apport de sang au niveau de la moitié de l'utérus.

L'embolisation bilatérale est souvent nécessaire, d'autant que la reperméabilisation secondaire des branches collatérales peut réactiver le saignement. Elle se produit habituellement dans les 10 à 30 jours.

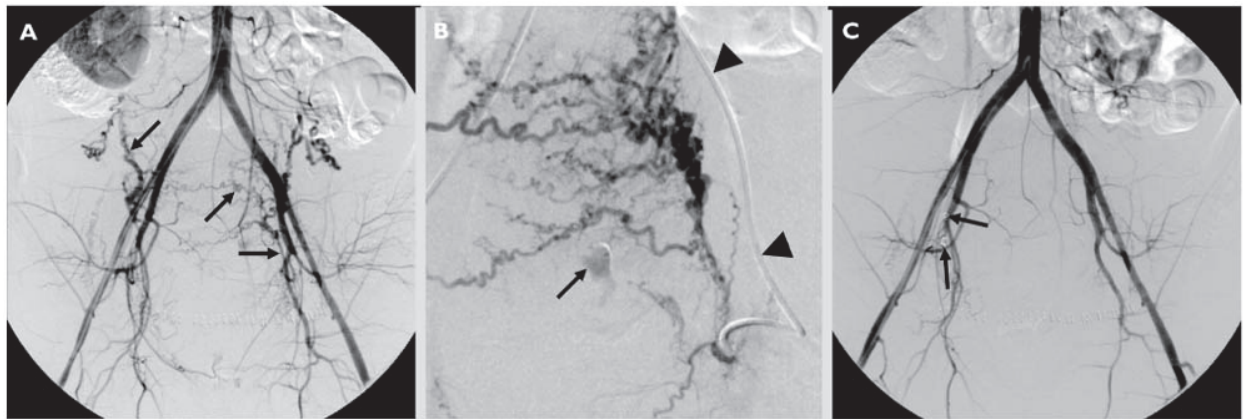


Figure 14: Embolisation

A. Artériographie initiale du pelvis : deux artères utérines avec aspect typique en tire-bouchon (flèches noires). **B.** Cathétérisme sélectif de l'artère utérine gauche (têtes de flèches noires), extravasation de produit de contraste au niveau d'une branche terminale (flèche noire)= saignement actif. **C.** Contrôle final: occlusion complète des artères utérines. Deux microcoils métalliques au niveau de l'artère utérine droite (flèches noires) (69).

L'efficacité est immédiate et une artériographie globale confirme la réussite de l'embolisation. En fin de geste, un sac de sable est mis en place sur le point de ponction et un décubitus dorsal strict est impératif pendant 24 heures.

Le taux de succès primaire de l'embolisation hémostatique du post-partum varie de 73% (déchirures génitales) à 100% (atonie utérine) selon les indications du geste (69)(70). Les résultats les moins bons sont obtenus lors d'anomalies placentaires. En cas de césarienne, la prise en charge chirurgicale est préférée.

Le taux de complication du cathétérisme et de l'embolisation est faible. Delotte J. et al (71) ont étudié la fertilité après embolisation. 168 femmes ayant subi une embolisation pour HPP ont été suivies. Le succès de la procédure était de 92% (7 hystérectomies et 4 décès). 45 grossesses ont été décrites dont 8 fausses couches (18%).

Ainsi, l'efficacité immédiate, la faible morbidité et la préservation de la fertilité, font de l'embolisation une méthode de choix, mais impliquant un plateau technique de radiologie interventionnelle et une équipe entraînée. La nécessité d'une stabilité

hémodynamique, pour un transfert dans un centre équipé, limite la réalisation de cette intervention.

3) Méthode conservatrice non chirurgicale : le tamponnement intra-utérin

Le principe du tamponnement intra-utérin, décrit pour la première fois au XIXe siècle, repose sur la compression hémostatique. Les parois du ballonnet appliquées sur le myomètre permettraient d'obturer les vaisseaux restés béants, notamment au niveau du lit placentaire et du segment inférieur. L'utérus répondrait à cette pression interne par une contraction réactionnelle et une baisse du débit de son apport sanguin. Autrefois effectuée par l'introduction de mèches dans la cavité utérine, elle a été tentée depuis quelques dizaines d'années par la mise en place de ballonnets gonflés en intra-utérin: préservatifs reliés à une sonde d'aspiration, sonde de Folley, sonde urologique de Rush, sonde de Sengstaken-Blackemore (classiquement utilisée dans les hémorragies digestives).

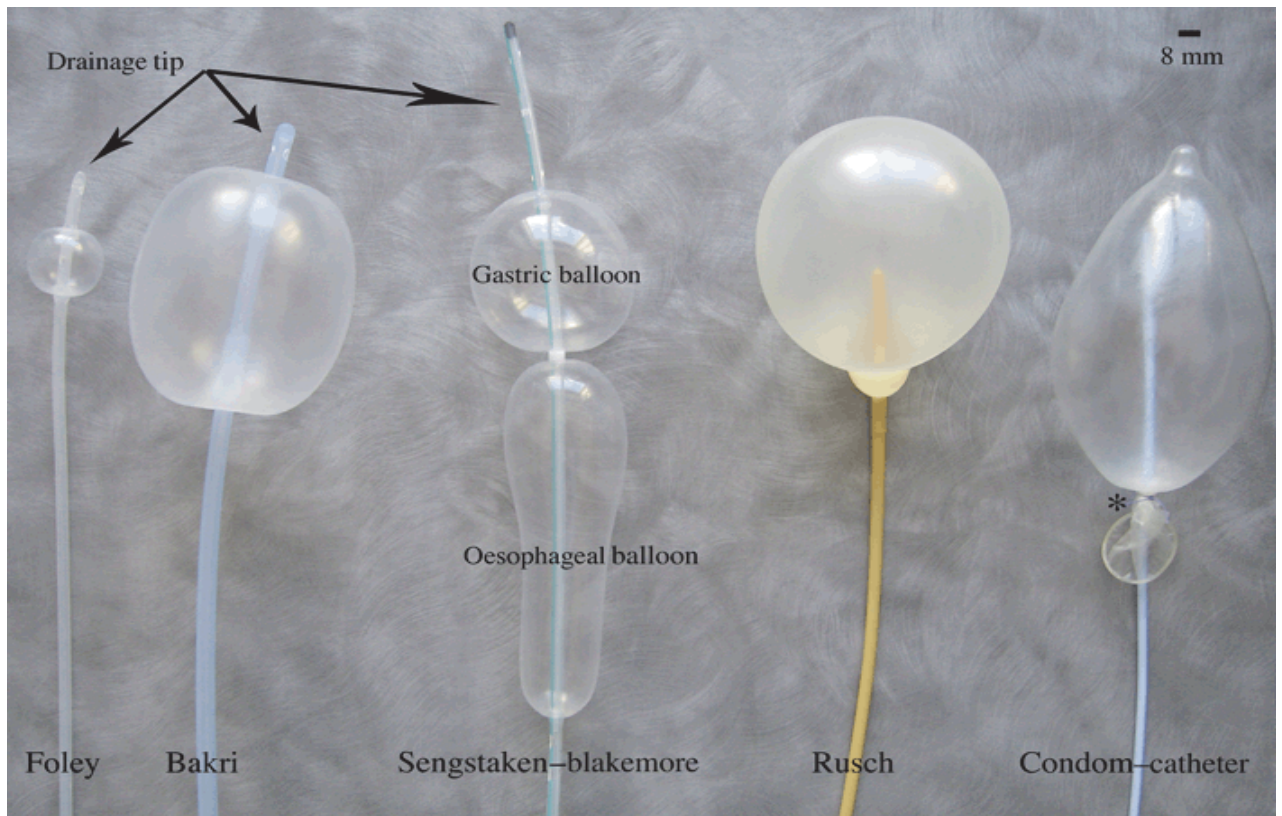


Figure 15: Ballonnets de tamponnement intra-utérin (72)

Le ballonnet de Bakri, présenté la première fois en 1999 (72), a été commercialisé spécialement dans l'indication de l'HPP. Il a fait l'objet d'une première publication en 2001 (73), présentant son utilisation fructueuse dans une série de cinq cas d'HPP sévères dans un contexte de placenta praevia, et un cas de grossesse cervicale.

Il s'agit d'une sonde en silicone porteuse d'un ballonnet pouvant être gonflé jusqu'à 800 cc avec du sérum physiologique. Son extrémité distale comporte un double œillet permettant l'écoulement du sang au-dessus de la sonde vers une poche de recueil graduée. En cas d'HPP après un accouchement par voie basse, la sonde est introduite dans l'utérus jusqu'en butée, sans nécessité de recourir à une anesthésie. La position de la sonde peut



Figure 16: Ballon de Bakri

être vérifiée par échographie, puis le ballonnet est gonflé de 250 à 500 cc, en fonction de la résistance constatée et de l'efficacité.

La pose du ballonnet peut également être indiquée au cours d'une césarienne. Le ballonnet est alors introduit à travers l'hystérotomie et son extrémité distale passée à travers le col vers l'extérieur. L'hystérotomie est alors refermée, et le ballonnet gonflé jusqu'à l'arrêt de l'hémorragie, en vérifiant la suture d'hystérotomie.

Il est également possible de mettre en place le ballonnet de Bakri par voie basse après une césarienne lors du constat d'une HPP en salle de réveil. Les modalités de pose sont identiques à celles décrites pour l'accouchement par voie basse, le ballonnet étant prudemment gonflé entre 300 et 500 cc afin de ne pas altérer la suture de l'hystérotomie (73).

L'efficacité du ballonnet est admise si le saignement s'arrête dans les minutes suivant sa pose. En cas d'échec, la prise en charge chirurgicale ou par embolisation doit avoir lieu sans retard (74). Le dispositif est laissé en place entre 12 et 24 heures et associé à la poursuite d'un traitement utéro-tonique.

La mise en place du ballonnet s'envisage en cas d'HPP persistante après échec de la prise en charge initiale (administration d'utéro-toniques, ocytocine puis sulprostone). Son utilisation a été décrite en cas d'atonie utérine, de placenta praevia, de placenta accreta, de grossesse cervicale, mais aussi en position intra-vaginale en cas de lacérations vaginales importantes. Des cas d'utilisations associées aux techniques chirurgicales conservatrices ont récemment été décrits. Par exemple la méthode du « sandwich utérin » associe le capitonnage utérin selon B-Lynch, au Ballon de Bakri (75).

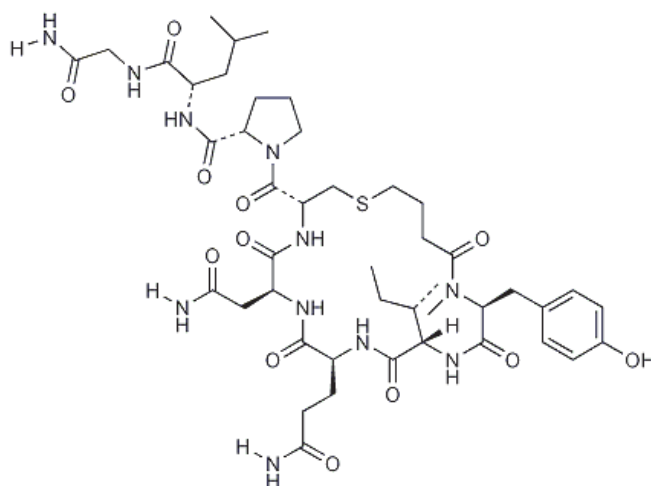
La revue de la littérature fait état d'un taux de succès élevé allant de 82 % pour Doumouchtsis et al. (76) à 91,5 % pour Georgiou et al. (72).

Ces résultats ont conduit la FIGO à recommander l'utilisation du tamponnement intra-utérin dans la prise en charge de l'HPP (77). La Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) de 2010 a proposé une modification des textes des RPC françaises de 2004 sur la prise en charge des HPP, avec intégration dans les algorithmes décisionnels, de l'utilisation des ballonnets intra-utérin (78).

4) En conclusion

Les méthodes les plus simples et les moins morbides doivent être retenues. Après un accouchement par voie naturelle, il s'agira de l'embolisation, sous réserve d'un état hémodynamique stable permettant le transfert vers un centre de radiologie interventionnelle. En cours de césarienne, il s'agira de la ligature progressive des pédicules utérins adaptée à l'étiologie de l'hémorragie. En cas d'échec d'un traitement conservateur, il serait dangereux de multiplier les techniques, l'hystérectomie d'hémostase doit alors garder sa place.

L'ocytocine est utilisée à la fois en préventif et en curatif alors que la carbétocine n'a qu'une indication préventive. Son utilisation systématique dans la stratégie préventive de l'HPP suivant un accouchement par césarienne sous anesthésie péridurale ou rachianesthésie, reste controversée, notamment pour des raisons médico-économiques.



biodisponible est de l'ordre 80% (88).

Si le mécanisme d'élimination n'est pas entièrement connu, son élimination paraît biphasique, avec une distribution tissulaire rapide, puis une élimination lente. Son excrétion rénale ne concerne que 0,7% de la dose injectée excrétée et sous forme inchangée, le reste étant éliminé par voie biliaire (85). L'élimination et le volume de distribution ne sont pas dose-dépendants.

II- Mécanisme d'action

La carbétocine agit comme l'ocytocine, sur les récepteurs membranaires liés aux protéines G, entraînant une augmentation de la concentration de calcium intracellulaire par activation de la phospholipase C.

Son action est triple. Sur l'utérus, elle permet l'augmentation de la force et de la fréquence des contractions ainsi que le tonus du muscle utérin. Sur la glande mammaire, la contraction des canaux galactophores entraîne la production de lait. Et enfin sur le système cardiovasculaire, l'action est vasodilatatrice et antidiurétique.

Un surdosage en carbétocine peut provoquer une hyperactivité utérine, avec une hypertonie ou tétanie. Des risques théoriques de rupture utérine et HTA existeraient. En 2008, 2 ans après l'obtention de l'AMM, on ne retrouvait pas d'effet indésirable de ce type déclaré sur les 27 000 doses administrées.

III- Modalités d'administration

➤ Posologie et voie d'administration

La dose recommandée est de 100 µg en intraveineux lent sur une minute ou par voie intramusculaire. L'administration se fait en une seule fois immédiatement après l'accouchement, de préférence avant l'expulsion du placenta, en une seule fois. En cas d'échec de la prophylaxie, la cascade thérapeutique de l'HPP avec recours aux prostaglandines, doit être envisagée. Aucune dose supplémentaire de carbétocine ne doit être administrée.

Cordovani et al. (89) ont déterminé la dose intraveineuse minimale de carbétocine nécessaire pour obtenir une contraction utérine appropriée lors des césariennes programmées. Les doses de carbétocine de 80 à 120 µg seraient d'efficacité similaire. L'un des effets indésirables constaté a été l'hypotension artérielle associée aux doses les plus élevées.

D'après l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) du 25 novembre 2010, l'activité ocytotique de la carbétocine est d'environ 50 UI d'ocytocine par ampoule de 100 µg (84).

➤ **Effets indésirables**

Les effets indésirables rapportés de la carbétocine sont les suivants :

Affections par système d'organes	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100 et <1/10
Hématologiques		Anémie
Système nerveux	Céphalées, tremblements	Sensation de vertiges
Vasculaires	Hypotension, tachycardie, bouffées vasomotrices	
Respiratoires,		Douleur thoracique, dyspnée
Gastro-intestinales	Nausées, douleurs abdominales	Goût métallique, vomissements
Peau	Prurit, flush facial	
Musculo-squelettiques		Douleurs dorsales
Troubles généraux	Sensation de chaleur	Frissons, douleur

➤ **Contre indications**

Les contre indications de la carbétocine sont les suivantes :

- Hypersensibilité à la carbétocine, à l'ocytocine ou à l'un des constituants de la carbétocine ;
- Grossesse et phase du travail ;
- Affection cardio-vasculaire grave ;

- Insuffisance hépatique et rénale ;
- Pré-éclampsie sévère ou éclampsie ;
- Epilepsie

La prudence est de mise en cas d'asthme ou de migraine.

➤ **Recommandations**

✓ **HAS 2007**

En France, la Commission de la Transparence du 17 janvier 2007 (HAS) conclut que le service médical rendu de la carbétocine est réel au vu de son efficacité et de son profil de tolérance, mais n'est pas amélioré par rapport à l'ocytocine, sur le critère du recours à un complément ocytotique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignement excessif. Aucune analyse de fiabilité indiscutable n'a apporté la preuve d'une meilleure efficacité de la carbétocine par rapport au traitement de référence, l'ocytocine.

Ces recommandations sont basées sur trois études cliniques, dont une versus placebo (90) et deux versus le traitement de référence, l'ocytocine (91)(92). Elles ne montrent pas de supériorité de la carbétocine lors des césariennes programmées.

Barton et al. en 1996 (90) ont observé moins d'utilisation de complément ocytotique après césarienne en utilisant la carbétocine (13%) que le placebo (72%) ($p < 0,001$).

Boucher et al. en 1998 (91) ont montré une différence significative en faveur de moindres pertes de sang sous carbétocine. Mais cette différence n'est valable que pour l'analyse en sous groupes des pertes sanguines inférieures à 200 ml.

Dansereau et al. en 1999 (92) ont observé, par l'analyse per protocole, un recours plus fréquent à un complément ocytotique dans le groupe de femmes recevant une injection d'ocytocine pour la délivrance dirigée en cours de césarienne par rapport à celles bénéficiant d'une injection de carbétocine (RR 2.03 IC 95% [1,1-2,8] $p < 0,05$). Cependant, si on s'intéresse à la population en intention de traiter, les différences ne sont plus significatives. On retrouve plus de grossesses gémellaires ou de diabètes

gestationnels dans le groupe de patientes recevant l'injection de l'ocytocine, ce qui limite la différence observée.

Ces trois études sont peu représentatives d'une utilisation en pratique courante puisque les résultats sont valables pour une certaine population à faible risque hémorragique, et en comparaison à des perfusions continues d'ocytocine et non des bolus.

✓ ***Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC)***

Au Canada, les recommandations de la SOGC sont basées sur les études de Dansereau et al. (92), Boucher et al. (91), la Cochrane Database de 2007 (93), et Leung et al. (94) :

- « Le bolus intraveineux de 5 à 10 UI d'ocytocine peut être utilisé en prophylaxie de l'HPP dans les accouchements voie basse mais n'est pas à l'heure actuelle recommandé pour les césariennes programmées (preuve II-B).
- La carbétocine 100 µg administrée par bolus IV sur 1 minute devrait remplacer la perfusion continue d'ocytocine dans le cadre des césariennes programmées pour prévenir les HPP et diminuer les thérapeutiques utérotoniques (I-B). Pour les accouchements voie basse avec au moins un facteur de risque d'HPP, la carbétocine 100 µg IM diminue le recours au massage utérin par rapport à une perfusion continue d'ocytocine (I-B) ».

✓ ***Au Mexique***

Au Mexique, la carbétocine a l'AMM pour les accouchements voie basse et les césariennes. Ce pays a donc les meilleures ventes du produit dans le monde. Les recommandations sont les suivantes (90):

En prévention de l'HPP, le choix de l'utérotonique peut être:

- Ocytocine 10 UI en IM
- Ergonovine 0,2 mg en IM
- Misoprostol 600 µg PO

- Carbétocine 100 µg en IV

Dans le traitement de l'HDD par atonie utérine, la carbétocine 100 µg, en bolus unique peut être utilisée :

- chez les patientes qui présentent des contre indications à l'ergométrine
- chez les patientes avec une réponse pauvre à l'ocytocine ou l'ergométrine

NOTRE ETUDE

I- Matériel et méthodes

A- Evaluation de l'impact de l'introduction de la carbétocine dans la maternité de niveau III de l'Hôpital

Archet 2, Nice

➤ **Objectif**

Le protocole de notre service, au début de notre étude, dans la prévention de l'HPP au cours des césariennes, était la délivrance dirigée par l'injection prophylactique de 5 à 10 UI d'ocytocine. Nous n'avions pas à disposition la carbétocine.

Le but de notre étude était d'évaluer le bénéfice de la délivrance dirigée par carbétocine en prévention de l'HPP dans les suites des césariennes en comparaison à la référence, l'ocytocine (Syntocinon®), afin de modifier éventuellement nos pratiques professionnelles.

Notre étude monocentrique, prospective, observationnelle en deux phases, a été réalisée dans la maternité de niveau III à l'Hôpital Archet 2 à Nice.

➤ **Population**

La cohorte de patientes recevant de la carbétocine (Pabal® ferring pharmaceuticals) constituée de manière prospective à partir du 15 septembre 2011, a été comparée à une cohorte historique de patientes consécutives ayant reçu l'ocytocine (Syntocinon®) pour la délivrance dirigée au cours de césariennes.

Cette cohorte a été constituée à partir de la base de données des femmes ayant eu une césarienne avant le 15 septembre 2011, date à partir de laquelle la carbétocine avait été introduite dans le service. Le mode d'inclusion des patientes était aléatoire et consécutif et aucun critère d'exclusion n'a été retenu.

➤ **Méthodologie**

Les modalités techniques des césariennes étaient identiques au cours des deux phases. Dès le clampage du cordon faisant suite à l'extraction fœtale, la carbétocine ou l'ocytocine était administrée par voie intraveineuse. Selon le protocole habituel du service, la dose d'ocytocine injectée était de 5 UI en intraveineux lent, suivi éventuellement de bolus complémentaires de rappel et/ou d'une perfusion continue, jusqu'à l'administration maximale totale de 30 UI. Ces doses supplémentaires étaient laissées à l'appréciation de l'opérateur en fonction de la qualité du tonus utérin, des pertes sanguines en per puis post opératoire immédiat.

La carbétocine était administrée au même moment, en une dose unique, en intraveineux lent. La conduite à tenir en cas d'inefficacité était la même que pour toute HPP.

➤ **Recueil de données**

Les données relevées dans le dossier de suivi de grossesse ont été:

- l'âge ;
- la parité ;
- les antécédents de césarienne ou d'HPP ;
- les particularités de la grossesse (grossesse multiple, pré-éclampsie, thrombopénie $< 100\,000/\text{mm}^3$, placenta previa, tocolyse...) ;
- le contexte de la césarienne (motif, âge gestationnel, mode d'anesthésie, poids du bébé, pertes sanguines, tonicité utérine, thérapeutiques complémentaires) ;
- la prise en charge du post-partum (durée du séjour en maternité, taux d'hémoglobine, perfusion de fer intraveineux, transfusion de concentrés de globules rouges).

Le dossier obstétrical, le partogramme, le compte rendu opératoire de la césarienne et les bilans biologiques ont servi au recueil de données.

Le critère tocolyse avant césarienne était renseigné pour toute patiente césarisée pour échec de tocolyse, ou ayant reçu un tocolytique dans les heures précédant l'accouchement.

Nous avons distingué les césariennes programmées des césariennes réalisées en urgence.

Les pertes sanguines exprimées en mL étaient évaluées en per opératoire grâce au bocal d'aspiration gradué.

L'évaluation de la tonicité utérine après la première injection d'ocytocine ou injection de carbécine était faite par l'opérateur.

L'hémoglobine pré-opératoire, en g/dl, correspondait au dernier bilan réalisé moins d'un mois avant la césarienne. L'hémoglobine post opératoire correspondait à la valeur dosée à J1. En post-partum, une supplémentation martiale intraveineuse était administrée en cas d'hémoglobine inférieure à 9 g/dL. Le recours à la transfusion sanguine concernait les anémies aiguës avec une hémoglobine inférieure à 7 g/dl, ou sur l'observation de la mauvaise tolérance clinique d'une anémie.

Les critères de jugements sont résumés dans le tableau 1.

➤ **Analyse statistique**

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS (v 11.0.1). Le test du Chi² et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives ; le test du t de student pour les variables quantitatives. Le risque de première espèce a été fixé à 5%.

Les auteurs affirment n'avoir aucun conflit d'intérêt.

B- Revue de la littérature

Nous avons recherché toutes les publications en langue française et anglaise parues sur la carbécine entre 1998 et 2013 en utilisant PubMed et Science Direct.

Les mots clefs utilisés, seuls ou combinés étaient: carbetocin, pabal, caesarean section, postpartum haemorrhage, oxytocin. Seules les études visant à comparer la carbétocine à l'ocytocine au cours des césariennes ont été retenues. Pour chaque étude nous avons classé les populations étudiées selon l'existence ou non de facteurs de risque d'HPP. Les perfusions continues d'ocytocine ont été différenciées des administrations par bolus. Les résultats statistiquement significatifs ont été rapportés dans le tableau 1.

C- Enquête téléphonique

Nous avons contacté par téléphone l'ensemble des maternités de niveaux III de France. Chaque Centre Hospitalier (C.H). a été contacté par téléphone et interrogé selon un questionnaire standardisé (tableau 2). Le premier contact a été la Salle de Naissance et/ou Bloc d'accouchement de la maternité. L'obstétricien, l'anesthésiste, l'interne ou la sage femme était interrogé par le même évaluateur.

II- Résultats

A- Evaluation de l'introduction de carbétocine dans le service

➤ Comparabilité des groupes

Les caractéristiques des patientes et de la grossesse sont présentées dans le tableau 1. Les deux groupes, ocytocine et carbétocine étaient comparables. Seul le poids moyen des bébés était plus important dans le groupe carbétocine (3096 g) que ocytocine (2739 g) ($p=0,021$). Aucune différence significative des taux d'hémoglobine pré-opératoire n'est observée ($p=0,516$).

32,1% des patientes ayant reçu de la carbétocine et 32,9% ayant reçu l'ocytocine ont accouché par césarienne programmée (NS). Respectivement, une césarienne en urgence a été pratiquée chez 67,8% et 67% des femmes (NS). Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de recours à la tocolyse dans les heures précédant la césarienne.

Respectivement 13,1% et 14,3% des femmes ayant reçu la carbétocine et l'ocytocine ont subi une anesthésie générale et 86,9% et 85,7% ont eu une péri-rachianesthésie ($p = 0,830$).

Tableau 1: Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude

Caractéristiques		Carbétocine (n= 84)	Ocytocine (n = 91)	Valeur de p
Age moyen	(écart-type)	31,33 (6,36)	32,16 (5,77)	0,366^a
Parité	0	42	47	0,910^b
	1	24	22	
	2	10	13	
	≥3	8	9	
Utérus cicatriciel	non	63	64	0,503^c
	oui	21	27	
ATCD HDD	non	81	91	0,109^c
	oui	3	0	
Grossesse	simple	70	84	0,102^c
	multiple	14	7	
Risque hémorragique	non	76	76	0,188^c
	oui	8	15	
Age gestationnel moyen (jours)	(écart-type)	260,26 (30,00)	257,59 (28,51)	0,547^a
Tocolyse avant la césarienne	non	80	86	1,000^c
	oui	4	5	
Motif césarienne	programmé	27	30	1,000^c
	en urgence	57	61	
Anesthésie	AG	11	13	0,830^c
	APD ou Rachianeshésie	73	78	
Poids moyen des bébés en grammes (écart-type)	gross. simples et multiples	3096,6 (932,9) 1847,5 (656,6)	2739,8 (959,2) 2226,1 (673,7)	0,021 0,094

^a test de Student

^b Khi-deux de Pearson

^c Test exact de Fisher

ATCD : antécédent, HDD : hémorragie de la délivrance, AG : anesthésie générale,

APD : anesthésie péridurale

➤ **Comparaison des deux groupes** (tableau 2)

Du point de vue de l'efficacité, des pertes sanguines supérieures ou égales à 500 ml ont été observées chez 11,9% des patientes ayant reçu la carbétocine versus 28,6% des patientes ayant reçu l'ocytocine (RR 0,42 IC 95% [0,21-0,81] ; $p=0,08$).

Une atonie utérine est survenue chez 3,6 % (3/84 patientes) des patientes recevant la carbétocine et 29,7 % (27/91 patientes) de celles recevant l'ocytocine ($p<0,001$).

Concernant les traitements complémentaires nécessaires, 8 patientes dans le groupe ocytocine versus 3 dans le groupe carbétocine ont reçu de la sulprostone ($p=0,216$). Une embolisation dans chaque groupe a été effectuée mais seule une patiente du groupe ocytocine a nécessité un traitement chirurgical par ligature et hystérectomie d'hémostase. Trois transferts en réanimation ont eu lieu dans le groupe ocytocine ($p=0,09$).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux d'hémoglobine post-césarienne ou de différence moyenne entre le taux d'hémoglobine pré et post opératoire ($p=0,217$).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux d'hémoglobine post césarienne ou de différence moyenne entre le taux d'hémoglobine pré et post opératoire ($p=0,217$). Deux patientes ont été transfusées dans le groupe carbétocine, versus 10 patientes dans le groupe ocytocine ($p=0,034$) et respectivement 11 et 14 supplémentations martiales administrées ($p=0,829$). Le nombre moyen de culots globulaires transfusés était également inférieur ($p=0,047$).

La durée moyenne (en jours) du séjour en maternité a été identique entre les deux groupes (5,35 versus 5,93 ; $p=0,113$).

Tableau 2: Comparaison de la carbétocine à l'ocytocine

	Carbétocine (n = 84) (100%)	Ocytocine (n = 91) (100%)	RR	IC (95%)	p
Pertes sanguines ≥ 500 ml	10 (11,9)	26 (28,6)	0,42	0,21-0,81	0,008
Pertes sanguines ≥ 1000 ml	2 (2,4)	4 (4,4)	0,54	0,10-2,88	0,684
Atonie utérine	3 (3,6)	27 (29,7)	0,12	0,04-0,38	<0,001
Injection de sulprostone	3 (3,6)	8 (8,8)	0,41	0,11-1,48	0,216
Embolisation	1 (1,2)	1 (1,1)	1,08	0,07-17,05	1,000
Ligature vasculaire	0 (0,0)	1 (1,1)	-	-	1,000
Hystérectomie	0 (0,0)	1(1,1)	-	-	1,000
Transfert en réanimation	0 (0,0)	3 (3,3)	-	-	0,247
Hb pré-opératoire	11,55 (1,2)	11,67 (1,2)	-	-	0,516
Hb J1	10,42 (1,3)	10,31 (1,5)	-	-	0,600
Différence Hb pré-opératoire / J1	1,13 (1,2)	1,36 (1,2)	-	-	0,217
Durée moyenne du séjour en maternité	5,35 (1,9)	5,96 (3,1) ^a	-	-	0,113
Transfusion de CGR	2 (2,4)	10 (11,0)	0,22	0,05-0,96	0,034
Fer intraveineux	11 (13,1)	14 (15,4)	0,85	0,41-1,77	0,829

Données exprimées en pourcentage (%) ou écart type ()

^adonnée manquante pour 1 patiente du groupe syntocinon ayant nécessité un transfert en psychiatrie

n : patientes concernées, Hb : hémoglobine en g/dl (moyenne), CGR : culots globules rouges

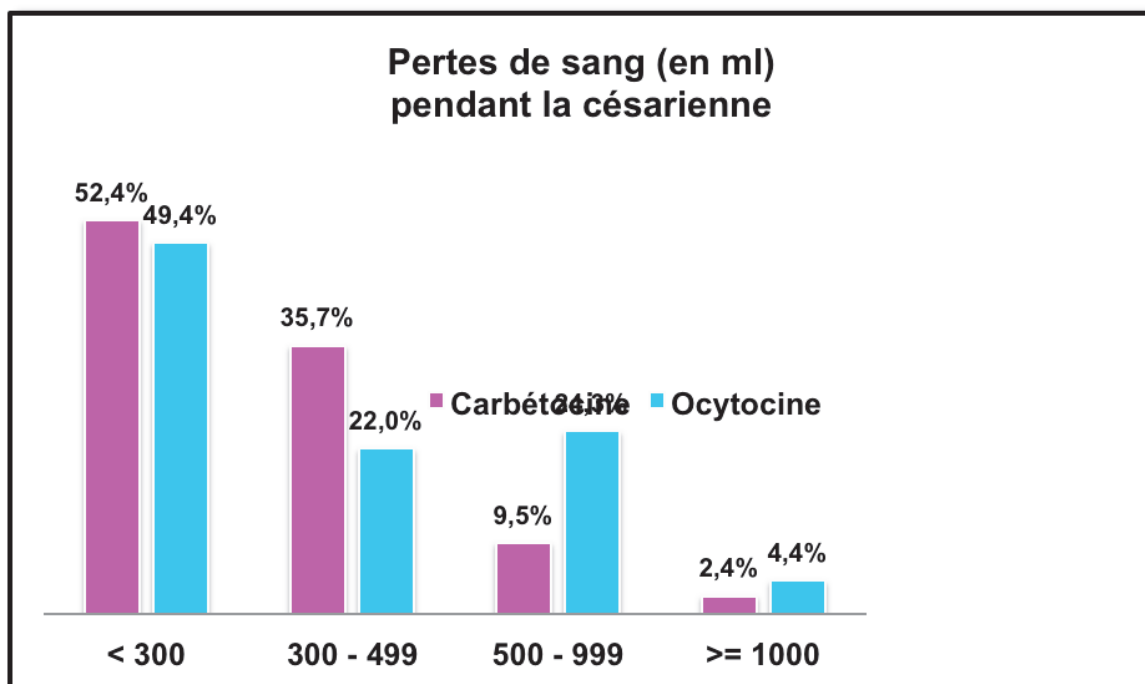


Figure 18: Pertes sanguines sous carbétocine et ocytocine
($p=0,008$ pour la tranche 500-999 ml)

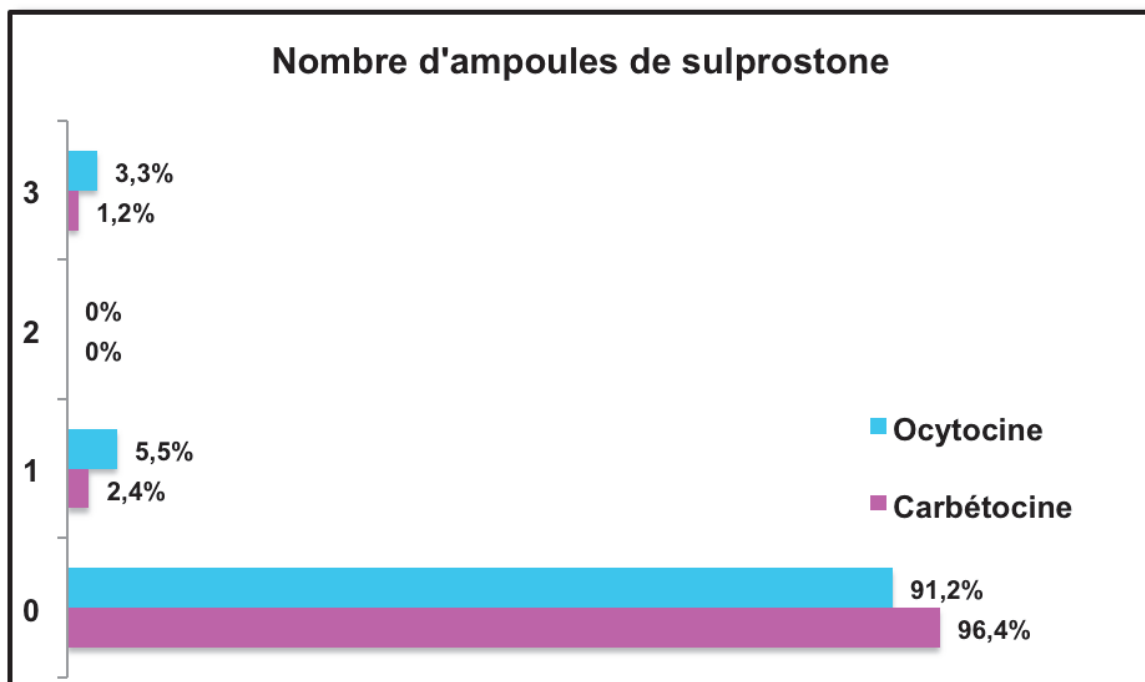
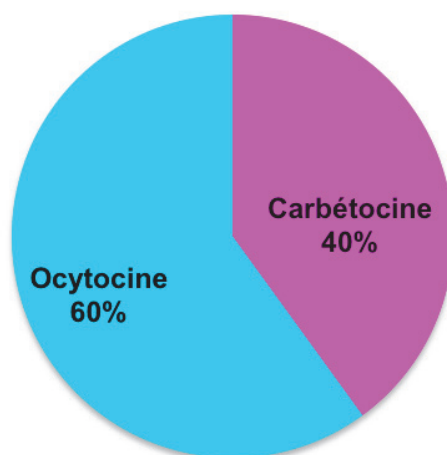


Figure 19: Nombre d'ampoules de sulprostone administrées
sous carbétocine et ocytocine ($p = 0,216$)

Fer intraveineux



Transfusion de CGR

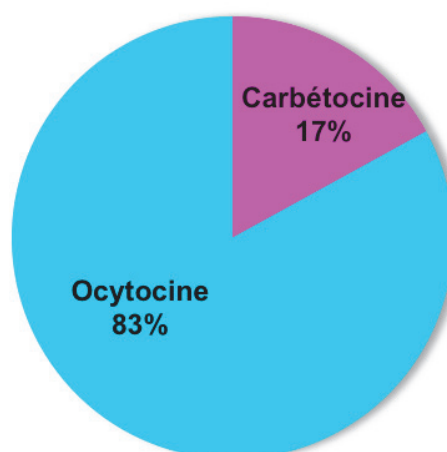


Figure 20: Nécessité de traitement d'une anémie par cure de fer intraveineux ($p=0,829$) ou transfusion de sang ($p=0,034$)

B- Revue de la littérature

Le tableau 3 présente les études sélectionnées, avec la population concernée à risque d'HPP ou non, le type d'administration du témoin ocytocine, et les résultats significatifs en faveur de la carbétocine.

Tableau 3: Revue de la littérature, comparaison de la carbétocine à l'ocytocine au cours des césarienne

Etude	Population à risque d'HPP	Ocytocine	Résultats significatifs p<0,005
Boucher et al. (1998) (91)	Non	Perfusion continue	Pertes de sang (<200ml) Atonie utérine
Dansereau et al. (1999) (92)	Non	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Rapidité évaluation efficacité Massage utérin
Borruto et al. (2009) (96)	Oui	Perfusion courte durée	Pertes de sang (< 500ml) Traitements utérotoniques Atonie utérine, massage utérin Rapidité évaluation efficacité
Attilakos et al. (2010) (97)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques
Triopon et al. (2010) (98)	Oui	Dose unique	Fer intraveineux
De Bonis et al. (2011) (99)	Oui	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Douleur post opératoire
Moerti et al. (2011) (86)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques
Del Angel-Garcia (2006) (résumé)(100)	Oui	Dose unique	Pertes de sang Atonie utérine Coûts
Cochrane Dat (2012)(101)	-	Variables	Traitements utérotoniques Atonie utérine, massage utérin
Larciprete et al. (2013)(102)	Oui	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Atonie utérine Hypotension artérielle Effet antidiurétique
Holleboom et al. (2013)(103)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques Transfusion sang

C- Enquête téléphonique

La carbétocine est utilisée dans 27/67 CHU de niveau III soit environ 40% et 14/39 C.H soit près de 36% (tableau 4 et figure 21).

Tableau 4: Résultats de l'enquête téléphonique

	Oui	Non
Avez-vous à disposition le Pabal® dans votre centre hospitalier (pharmacie)?	28	39
Utilisez vous le Pabal® dans votre service ?	27	40 ^a
<i>Si oui question 2,</i>		
Utilisez vous le Pabal® en systématique ?	9	18
Utilisez vous le Pabal® pour les AVB ?	0	67
Avez-vous un protocole écrit dans votre service ?	18	9

^a1 abandon récent, 1 protocole en cours d'élaboration

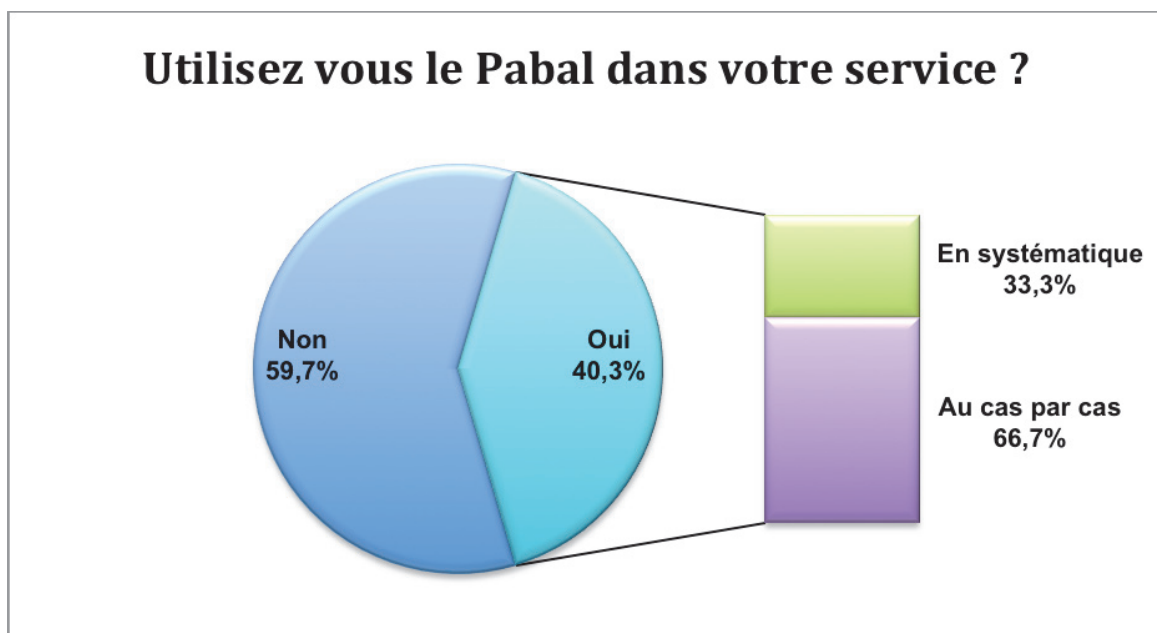


Figure 21: Utilisation de la carbétocine dans les maternités de niveau III

III- Discussion

A- Comparaison des résultats à la revue de la littérature

➤ *Pertes de sang et survenue d'une HPP*

Dans notre étude, l'utilisation de la carbétocine a permis une réduction significative du nombre d'HPP ($p=0,008$). Nous n'avons pas observé de différence significative de survenue des HPP sévères (pertes de sang supérieures ou égales à 1000ml) ($p=0,684$).

Dans la littérature, seuls Borruto et al. (96) et Del Angel Garcia et al. (100) ont noté une diminution des pertes sanguines grâce à la carbétocine. La particularité de ces deux études était la sélection de patientes à risque d'HPP.

La dernière méta-analyse de la Cochrane (101), elle, n'a pas conclu à la supériorité de la carbétocine pour ce critère de jugement. On note toutefois un biais lié à l'absence d'analyse en intention de traiter. De plus, la carbétocine n'était pas utilisée de manière systématique au vu des critères d'exclusion tels que, les termes inférieurs à 36 ou 37 SA, les grossesses multiples, les placentas praevia et accreta, les troubles de la coagulation, les hypertensions ou toxémies gravidiques et les césariennes sous anesthésie générale (92)(93)(97)(98).

La méthodologie de notre étude a permis d'obtenir une population source proche de la population cible car il n'y avait pas de critère de non inclusion. En effet, pour être représentative de la pratique médicale de tous les jours, l'inclusion des patients doit être basée sur des critères larges, peu sélectifs, tels qu'utilisés en pratique. Notre étude avait pour but de documenter la pratique médicale telle qu'elle serait faite avec ce traitement. Cette cohorte atypique a permis d'évaluer l'efficacité d'un traitement avec AMM en comparaison au gold standard.

➤ *Atonie utérine et thérapeutiques supplémentaires*

Nous avons observé de façon significative moins d'atonie utérine pendant la période d'utilisation de la carbétocine dans notre service ($p<0,001$).

La diminution de l'atonie utérine et du recours aux thérapeutiques utérotoniques supplémentaires sont retrouvés dans la plupart des publications de la littérature (87)(93)(97)(98)(100)(102)(103)(104). D'après la Cochrane (101), l'utilisation de la carbétocine en comparaison à l'ocytocine, serait associée à une réduction du besoin de thérapeutiques utérotoniques supplémentaires dans ce groupe (RR 0,62, IC 95% [0.44-0.88] ; $p=0,18$).

Dans notre série de 175 patientes, cette différence n'était pas significative même si une tendance en faveur de la carbétocine était identifiable. Il en est de même pour Boucher al. (104) et sa petite série de 60 patientes. On peut supposer qu'un plus grand échantillon aurait révélé une différence statistiquement significative. De plus, on constate à la lecture des publications une corrélation entre un moindre besoin de thérapeutiques supplémentaires et l'existence de facteurs de risque d'HPP, et/ou la comparaison à des doses uniques d'ocytocine (87)(93)(98)(102)(104).

➤ ***Transfusion de sang et fer intraveineux***

Les césariennes de notre série carbétocine nécessitaient moins de transfusion sanguine ($p=0,034$).

Holleboom et al. (103) ont observé cette diminution (2,2 versus 3,6 % ; $p=0,0357$), mais uniquement lors de la comparaison à une dose de 5 UI d'ocytocine.

L'étude de Triopon et al. (98) est la seule étude ayant conclu à une diminution significative des cures de fer intraveineux (6,5% versus 14,5% ; $p=0,03$), lors d'une utilisation de manière systématique de la carbétocine.

La Cochrane Database (101) ou Attilakos et al. (97) n'ont pas retrouvé pas de différence des taux d'hémoglobine et d'hématocrite.

Ces analyses laissent supposer que la carbétocine offre un avantage lors d'une utilisation dans des situations « à risque d'HPP ». De même, la dose d'ocytocine choisie en comparaison paraît influencer les résultats.

➤ **Doses d'ocytocine**

La dose de carbétocine injectée était de 100 µg pour toutes les études. A l'inverse, les doses et la forme d'injection du témoin variaient selon les séries. Nous avons distingué dans notre analyse de la littérature les injections uniques d'ocytocine des perfusions en continu.

Aucune donnée solide ne permet à ce jour de recommander un protocole standard des doses d'ocytocine à utiliser en prophylaxie des HPP: les recommandations varient selon les pays, rendant la comparabilité entre les études difficile.

Nous avons choisi de comparer la carbétocine aux doses d'ocytocine utilisées habituellement dans le service, sans distinguer les patientes ayant reçu un seul bolus de 5 UI, des patientes ayant reçu la dose totale maximale de 30 UI. Le but de notre étude étant de comparer un nouveau produit, à notre référence, dans notre pratique quotidienne. Le résultat se voulait extrapolable et informatif, pour les situations de la pratique médicale courante dans notre service.

En comparant la carbétocine à des doses différentes d'ocytocine, Holleboom et al. (103) ont observé que la carbétocine entraînait moins d'additions d'utérotoniques supplémentaires (3,1 versus 9.3 % ; $p=0,0067$) et de transfusions de sang (2,2 versus 3,6% ; $p=0,0357$) qu'une dose unique de 5UI d'ocytocine. Ces différences n'étaient plus significatives aux doses de 5 UI suivies d'une perfusion de 10 UI ou à la dose unique de 10 UI.

Ces constatations découlent de la différence de demi-vie entre les deux produits. D'après l'AFSSAPS (25 novembre 2010), l'activité ocytocique de la carbétocine équivaut à 50 UI d'ocytocine par ampoule de 100 µg. Pourtant aucune étude n'a comparé la carbétocine à cette dose.

Les effets délétères des ocytociques augmentent avec la dose injectée. L'intérêt de l'ocytocine est de pouvoir graduer son administration et de s'arrêter quand l'effet escompté apparaît, là où la carbétocine correspond d'emblée à la dose maximale de 50 UI. L'étude du bénéfice/risque de la carbétocine serait intéressante.

C- Biais de notre étude

Les données sur la carbétocine ont été recueillies de façon prospective tandis que celles sur l'ocytocine ont été collectées rétrospectivement. Par conséquent, une sous-déclaration dans le groupe rétrospectif ne peut être exclue. Par exemple certaines données rétrospectives peuvent être mieux tracées que d'autres : la tonicité utérine, le massage utérin ou encore les pertes sanguines. Sans oublier que ces dernières données sont subjectives et opérateurs-dépendant. L'introduction d'un nouveau produit peut avoir sensibilisé les opérateurs à observer plus attentivement les critères de jugement.

Néanmoins, nous avons choisi de réaliser une étude observationnelle pour recueillir des données de notre pratique courante. De plus, le recueil d'informations dans le dossier médical a été fait par une un opérateur unique pour limiter les biais d'évaluation.

L'absence de randomisation est la principale limite de notre étude. Nous avons toutefois limité les biais de sélection en vérifiant la comparabilité des deux groupes par l'absence de différence significative, en matière de caractéristiques des patientes, de la grossesse, et du contexte de soin.

Un groupe contrôle historique, ne remplit pas forcément les conditions optimales pour être un groupe acceptable :

- rien ne garantit que les anciens patients soient comparables aux nouveaux, le recrutement du service a pu évoluer au cours du temps ;
- les autres traitements concomitants ont aussi pu évoluer. Un meilleur résultat obtenu avec les nouveaux patients signifie peut-être tout simplement que la prise en charge des patients s'est améliorée, sans que le nouveau traitement soit meilleur que le précédent.

Dans notre étude, les paramètres de prise en charge des HPP étaient identiques au cours des deux phases afin de limiter les biais de suivi (ou biais de réalisation). En effet les deux phases étant proches dans le temps, les protocoles et les principaux intervenant n'avaient pas changé.

Le choix du nombre de sujet nécessaire reposait sur le nombre d'ampoules de carbétocine que nous avions à disposition par la pharmacie pour tester le produit.

L'analyse en double aveugle n'était pas possible dans notre étude puisque l'ocytocine ne s'administrait pas en dose unique. De plus les doses d'ocytocine thérapeutiques supplémentaires en cas d'atonie ne sont pas autorisées après la carbétocine.

Pour finir, la multiplication des critères de jugement analysés a pu créer une inflation du risque alpha, résultant d'une répétition des tests statistiques.

D- Enquête téléphonique

En France, les ventes de la carbétocine seraient en progression constante chaque année. Notre enquête téléphonique montre que 40% des maternités de niveau III l'utilisent. Parmi les services qui ont recouru à ce produit, les deux tiers l'utilisent pour des situations spécifiques et non de manière systématique pour toutes les césariennes. L'utilisation de la carbétocine en France n'est donc pas uniforme et les modalités de ses applications diffèrent selon les services. Un protocole existe dans 67% des maternités alors que l'administration se fait au cas par cas pour les autres.

En interrogeant les services sur les situations de recours à la carbétocine en cas d'utilisation non systématique, il est apparu que les facteurs de risque connus d'HPP étaient cités.

Nous avons choisi de contacter uniquement les maternités publiques de niveau III dont les prises en charge sont plus souvent soumises à des protocoles, en comparaison aux habitudes opérateurs-dépendant des maternités de niveau I et II ou privées. On suppose que les services qui n'utilisent pas le produit se basent sur l'absence d'analyse de fiabilité indiscutable d'une supériorité de la carbétocine.

E- Avantages de la carbétocine

L'une des qualités de la carbétocine par rapport à l'ocytocine est la facilité de son schéma d'utilisation apportant sécurité et confort, à la fois pour la patiente et pour l'équipe médicale et para médicale.

La prophylaxie consiste en une injection unique. Le relai par perfusion d'ocytocine n'est pas nécessaire. En cas de persistance de l'hypotonie ou de l'atonie utérine et de saignements excessifs associés, il n'existe pas de données sur l'administration de doses supplémentaires de carbétocine, ni sur l'utilisation de la carbétocine en cas d'atonie utérine persistante après injection d'ocytocine. En pratique, si les saignements utérins persistent après l'administration de la carbétocine, une recherche étiologique habituelle doit être effectuée. Des résidus placentaires, des lésions utérines ou des organes voisins, et des troubles de la coagulation sanguine sont plus particulièrement recherchés. Ces premiers réflexes sont concomitants de l'instauration de la sulprostone, comme pour la prise en charge de toute HPP. De la même façon que l'ocytocine, une potentialisation de l'effet de la carbétocine par les prostaglandines peut survenir. De ce fait, l'association simultanée de la sulprostone et de la carbétocine n'est pas recommandée.

La prophylaxie par ocytocine, elle, nécessite le plus souvent de répéter les injections. Comme nous l'avons vu précédemment, sa durée d'action est en effet d'une heure contre cinq heures avec la carbétocine.

La carbétocine simplifie donc la prophylaxie de l'HPP. Les avantages sont multiples :

- ✓ **Economie** : moins de perfusion et de consommation du matériel approprié, associé au gain du temps des manipulations et de la préparation des perfusions ;
- ✓ **Sécurité** : moins de risque de fautes techniques ou d'erreur d'addition des quantités totales d'ocytocine injectées ;
- ✓ **Rapidité** : l'évaluation plus précoce de l'efficacité de cette prophylaxie, sans injection supplémentaire d'ocytocine, permet un dialogue plus facile entre les intervenants et une prise en charge de l'HPP avec des délais raccourcis. On sait que l'efficacité du traitement de l'HPP repose sur la précocité de son diagnostic et de sa prise en charge. Le taux d'échec est 8,3 fois plus important lorsque délai entre le diagnostic de l'atonie et l'administration de la sulprostone dépasse 30 minutes (105) ;
- ✓ **Pour la patiente** : l'injection unique est moins contraignante et anxiogène. Avec la mode actuelle des projets de naissance, et de la recherche d'un accouchement physiologique le moins médicalisé possible, la diminution des médications et des gestes techniques aide les mères à mieux vivre l'accouchement par césarienne.

De plus, la nécessité d'utérotoniques supplémentaires implique une surveillance intensifiée et le temps d'observation peut-être prolongé en salle de réveil.

L'avantage le plus marqué de l'utilisation de la carbétocine est donc l'harmonisation des prises en charges obstétricale et anesthésique, avec un protocole d'utilisation simple et reproductible comprenant une seule injection.

Pendant notre expérience de la carbétocine, l'équipe soignante était satisfaite du produit. Les opérateurs ont noté la qualité clinique de la rétraction utérine obtenue rapidement en per opératoire et prolongée plusieurs heures, et les anesthésistes la simplicité de son utilisation par rapport à l'ocytocine.

E- Effets indésirables

La carbétocine n'a pas montré de survenue de plus d'effets indésirables. La méta-analyse de la Cochrane (101) n'a pas révélé de différence significative en termes de survenue d'effets indésirables. Le risque de céphalées, frissons, douleurs abdominales, douleurs dorsales, vertige, tremblement, nausées, vomissements, prurit, sensation de chaleur, goût métallique, flush, sueurs, essoufflement, extrasystoles, était similaire chez les femmes recevant de la carbétocine ou de l'ocytocine en cours de césarienne.

Deux études se penchent sur les effets cardiovasculaires de la carbétocine.

Moerti et al. et Pisani et al. (106) ont comparé les effets de la carbétocine et de l'ocytocine sur la fréquence cardiaque, la tension artérielle, le volume systolique, le débit cardiaque, et la résistance périphérique totale. Les deux produits avaient un impact hémodynamique et cardiovasculaire similaires avec un profil d'effets indésirables comparable.

Rosseland et al. (107) ont également conclu que les effets hémodynamiques (et notamment la pression artérielle invasive systolique) de l'ocytocine 5 UI et de la carbétocine 100 µg seraient comparables.

L'utilisation de la carbétocine en cas de pré-éclampsie sévère est controversée. Reyes et al. (108) ont étudié 60 femmes avec une pré-éclampsie sévère pour

comparer l'efficacité de la carbétocine à l'ocytocine (addition d'ocytociques, différence de taux d'hémoglobine), et sa tolérance (diurèse, pression artérielle, fréquence cardiaque). La carbétocine était aussi efficace que l'ocytocine dans la prévention de l'HPP, avec une sécurité similaire sans survenue d'oligurie ni d'hypertension dans cette étude.

F- Point de vue médico-économique

A ce jour, deux études (109) et (100) ont comparé le rapport coût/efficacité de la prophylaxie par carbétocine par rapport à l'ocytocine lors des césariennes. Leurs résultats diffèrent selon la population étudiée.

D'après Higgins et al. (109) la carbétocine entraînerait une augmentation des coûts estimée à 21,78€ par patiente chez les patientes à bas risque, lors des césariennes programmées.

Del Angel Garcia et al. (100) ont observé que le coût moyen par femme était significativement plus faible après la carbétocine que l'ocytocine, chez les patientes présentant au moins un facteur de risque d'HPP (macrosomie, hydramnios, placenta bas inséré, grossesses multiples, travail prolongé, fibromes utérins, chorioamniotite). Les coûts moyens par patient étaient de 2670€ avec la carbétocine, contre 3071€ avec l'ocytocine ($p < 0,0001$), soit respectivement un rapport coût/efficacité moyen de 2934€ et 3745€.

Il nous est difficile de retranscrire en coûts nos résultats statistiquement significatifs. En exemple la diminution du taux d'HPP n'est pas corrélée à une baisse significative des thérapeutiques complémentaires telles que la radiologie interventionnelle ou la chirurgie d'hémostase. De même, la tonicité utérine, est une variable clinique qui reste subjective.

Seule l'économie de transfusion de culots de globules rouges est une variable objective. De plus, en post opératoire, l'anémie conduit à une stimulation de l'érythropoïèse et donc une augmentation des besoins en fer. Les phénomènes inflammatoires diminuent la biodisponibilité des réserves de fer et l'absorption digestive du fer, d'où le recours fréquent en post-partum au fer intraveineux. James AH. et al. (110) ont évalué les coûts induits par une anémie du post-partum. Le

diagnostic d'anémie en suite de couche était associé à 9 fois plus de transfusions sanguines ($p < 0,0001$), une durée d'hospitalisation supérieure d'un tiers ($p < 0,0001$) et un coût total par hospitalisation multiplié par deux ($p < 0,0001$).

Rappelons que la T2A finance chaque séjour hospitalier à travers un groupe homogène de séjours (GHS), issu d'un groupe homogène de malade (GHM), sur le même principe dans tous les établissements de santé français. L'absence de GHM et de GHS spécifique à l'HPP explique la difficulté de réaliser une étude médico-économique. Dans notre analyse, trois transferts en réanimation sont comptabilisés dans le groupe ocytocine, surclassant les GHS et GHM de façon importante.

Le prix de la carbetocine est d'environ 21 euros pour une ampoule. Trois ampoules de 5 UI d'ocytocine coûtent de 1,16 à 1,87 € selon les pharmacies. Sachant qu'une injection de carbetocine équivaut à 50 UI d'ocytocine, la carbetocine apparaît comme environ 5 fois plus chère.

IV- Conclusion de notre étude

Suite à notre étude, la carbétocine est maintenant disponible dans notre service depuis juillet 2013. Depuis ce jour, 44 césariennes sur les 127 réalisées en ont bénéficié (34,6%).

Le choix de son administration, à la place de l'ocytocine, se fait au cas par cas, sur décision de l'obstétricien et/ou de l'anesthésiste. Les situations considérées comme étant à risque d'hémorragies sont privilégiées. En effet, les données des publications de la littérature et les attitudes de nos confrères, nous laissent supposer qu'une utilisation dans un sous-groupe à risque augmenterait le bénéfice observé et le rapport coût/efficacité de la carbétocine.

On peut citer :

- les utérus cicatriciels ou myomateux ;
- les grossesses gémellaire ou multiples ;
- la macrosomie fœtale et l'hydramnios, dans un contexte ou non de diabète ;

- les antécédents d'HPP ;
- la prématurité ;
- un contexte infectieux (chorioamniotite) ;
- un travail prolongé supérieur à 12 heures (et d'autant plus s'il est dirigé par de l'ocytocine) ;
- les placentas praevia et accreta ;
- les thrombopénies et troubles de la coagulation.

Nous avons recueilli les indications du choix de la carbétocine pour les 44 césariennes réalisées depuis la disponibilité du produit (voir figure 22). Les utérus cicatriciels sont la première indication, suivi des grossesses gémellaires ou multiples.

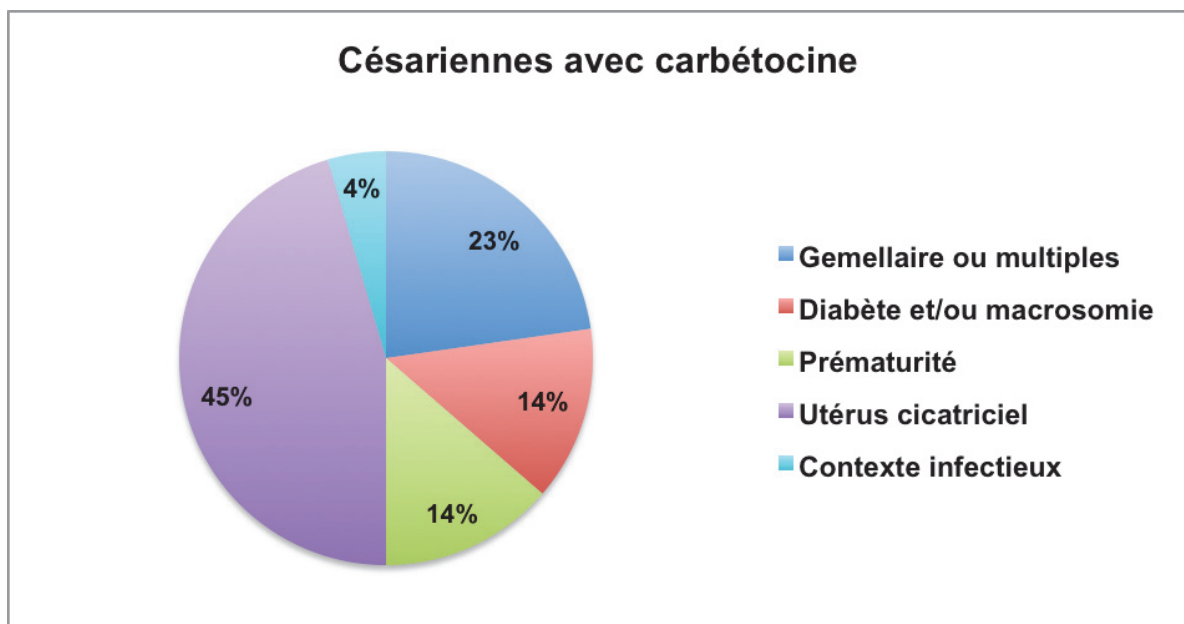


Figure 22: Situations de recours à la carbétocine au CHU de Nice

CONCLUSION

Depuis les recommandations de la HAS, les publications de la littérature s'accordent difficilement sur la supériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine dans la prophylaxie des HPP au cours des césariennes. Les arguments fiables manquent pour affirmer un intérêt de substituer le gold standard à ce nouveau produit. Les récentes études telles que la Cochrane Database (101), Larciprete et al. (102) et Holleboom et al. (103) observent une diminution du recours aux utérotoniques supplémentaires mais pas de diminution du taux d'HPP.

Dans notre étude, la carbétocine diminue significativement l'atonie utérine, les pertes de sang et la nécessité de transfusion de sang lors d'une utilisation de manière systématique. On peut l'expliquer notamment par l'activité prolongée d'une ampoule unique équivalente à 50 UI d'ocytocine. A ce jour, le rapport bénéfice/risque de l'administration immédiate d'une telle dose reste favorable puisque la carbétocine n'a pas montré de survenue de plus d'effets indésirables. On peut supposer que cette prophylaxie est à réserver aux situations les plus à risque d'HPP, où la dose prophylactique de 5 ou 10 UI d'ocytocine ne serait pas suffisante. Pour les césariennes sans facteur de risque, l'administration d'ocytocine, répétée si besoin, reste à ce jour une prophylaxie suffisante.

En France, 40% des maternités de niveau III utilisent la carbétocine dont 33% de manière systématique. La carbétocine trouve sa place dans l'arsenal prophylactique de l'HPP avec dans la plupart des services une utilisation dans des indications spécifiques à risque de survenue d'HPP. L'intérêt réside dans son injection unique qui facilite son utilisation et raccourcit les délais de diagnostic d'HPP et de prise en charge active.

La carbétocine est certes efficace mais sa supériorité par rapport à l'ocytocine, largement utilisé et peu onéreux, reste discutable. Une seule étude démontrant un intérêt médico-économique chez des grossesses à risque d'HPP est publiée sous forme d'un résumé.

D'autres études sont à envisager pour évaluer le rapport coût/efficacité de la carbétocine et affiner ses indications, que ce soit pour son utilisation de manière systématique ou pour des indications spécifiques.

PUBLICATION SOUMISE

Article soumis à la revue « Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction ».

**Prophylaxie de l'hémorragie du post-partum par carbétocine lors des
césariennes : étude monocentrique et enquête sur son utilisation en France**

***Prevention of the postpartum hemorrhage by carbetocin during caesarean
section: single-center study and survey on the product in France***

Auteurs :

Cavrot Constance^{1,*}, MD

Boukaïdi Samir¹, MD

Lacroix-Hugues Virginie², MD

Delotte Jérôme¹, MD, PhD

Bongain André¹, MD, PhD

1- Service de Gynécologie Obstétrique Reproduction et de Médecine Fœtale du
CHU de Nice. Hôpital Archet II. 151, route St Antoine de Ginestière, 06202 Nice,
France.

2- Service de Santé Publique du CHU de Nice. Hôpital Archet I. 151, route St
Antoine de Ginestière, 06202 Nice, France.

Auteur correspondant :

Cavrot Constance, MD

Tel : + 00 33 (0)492036108

Fax : + 00 33 (0)492039277

Mail : constance.cavrot@free.fr,

RESUME

BUT

Evaluation de la place de la carbétocine dans la prophylaxie des hémorragies du post-partum (HPP) lors des césariennes.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons comparé l'injection systématique de 100 µg de carbétocine à 84 patientes en cours de césarienne à une cohorte de 91 femmes ayant reçu de l'ocytocine. Les critères principaux d'évaluation étaient les saignements, l'atonie utérine, les traitements d'une HPP, l'anémie et ses traitements. Une revue de la littérature comparant la carbétocine à l'ocytocine a complété nos données. Une enquête téléphonique sur son utilisation a été réalisée auprès de l'ensemble des maternités de niveau III de France.

RESULTATS

On retrouve moins d'HPP (11,9% versus 28,6% ; $p=0,008$), d'atonie utérine (3,6% versus 29,7% ; $p<0,001$) et de nécessité de transfusion de sang (2,4% versus 11% ; $p=0,034$) dans le groupe carbétocine. La sulprostone et le fer intraveineux ont été moins prescrits.

La supériorité de la carbétocine n'a pas été prouvée par les publications dont les résultats divergent.

40% des maternités de niveau III utilisent la carbétocine dont 33% de manière systématique.

CONCLUSION

La carbétocine trouve sa place dans l'arsenal prophylactique de l'HPP mais sa supériorité par rapport à l'ocytocine largement utilisé et peu onéreux n'est pas certain.

SUMMARY

PURPOSE

Evaluate the place of the carbotecin in the prevention of postpartum hemorrhages (PPH) during caesarean section.

MATERIALS AND METHODS

We have compared the systematic injection of 100 µg of carbetocin to 84 patients during caesarean section to a cohort of 91 women who received oxytocin. Within evaluation criteria, there were bleedings, uterine globe, complementary therapies and anemia. A literature review comparing carbetocin to oxytocin completed our data. A telephone survey on its use has been done in all level III maternities in France.

RESULTS

There is less PPH (11.9% vs. 28.6%, $p = 0.008$), uterine atony (3.6% versus 29.7%, $p < 0.001$) and necessity of blood transfusion (2.4% versus 11%, $p = 0.034$) in the carbetocin group. Prostaglandins and intravenous iron were less prescribed.

The superiority of carbetocin has not been proved by publications in which results are different.

40% of level III maternities are using carbetocin, including 33% systematically.

CONCLUSION

Carbetocin finds its place in the prophylactic arsenal of HDD but its superiority over oxytocin which is widely used and cheaper remains arguable.

MOTS CLEFS: Carbetocine ; Ocytocine ; Hémorragie du post-partum ; Atonie utérine ; Césarienne ;

KEYWORDS : Carbetocin ; Oxytocin ; Postpartum haemorrhage ; Uterine atony; Caesarian section;

ARTICLE

INTRODUCTION

L'hémorragie du post-partum (HPP) est définie par l'OMS comme des pertes sanguines supérieures ou égales à 500 ml survenant dans les 24 heures suivant un accouchement.

Elle complique 5% des accouchements (6,4% des césariennes et 3,9% des accouchements voie basse) et 1% pour les HPP graves supérieures à 1000 ml (1)(2). Lors d'un accouchement par césarienne, les pertes sanguines sont plus importantes que dans un accouchement par les voies naturelles et l'estimation de ces pertes est particulièrement difficile. L'augmentation du taux de césariennes (plus de 20% des accouchements en France) justifie de s'intéresser à la prévention des hémorragies (3). Les molécules connues sont approuvées et efficaces mais l'agent idéal n'est pas clairement identifié.

La Haute Autorité de Santé (HAS) et le Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) recommandent de réaliser au cours de l'accouchement par césarienne, au moment du dégagement de l'épaule antérieure, une injection prophylactique parentérale de cinq à dix unités (UI) d'ocytocine Syntocinon® (4)(5)(6).

Une alternative thérapeutique est apparue en France avec autorisation de mise sur le marché (AMM) en 2006 : la carbétocine (Pabal® ferring pharmaceuticals). Il s'agit d'un analogue synthétique de l'ocytocine humaine à durée d'action plus longue (quatre à cinq heures au lieu de 30 minutes avec l'ocytocine) (2)(7), utilisé au Canada depuis 1997 où il remplace l'ocytocine dans le cadre des césariennes (8), au Mexique pour les accouchements voie basse et les césariennes et dans pas moins

de 23 autres pays dans le monde. Son utilisation systématique dans la prévention de l'HPP reste controversée, notamment pour des raisons médico-économiques.

L'HAS en 2007 conclue que le service médical rendu de la carbétocine est réel au vu de son efficacité et de son profil de tolérance, mais n'est pas amélioré par rapport à l'ocytocine sur le critère du recours à un complément ocytocique en cas de contractions utérines insuffisantes ou de saignements excessifs.

Ces recommandations sont basées sur trois études cliniques dont une versus placebo (9) et deux versus le traitement de référence, l'ocytocine, administrée en perfusion continue (10)(11). Boucher et al. (10) a montré une différence significative en faveur de moindres pertes de sang sous carbétocine. Mais cette différence n'est valable que pour l'analyse en sous groupes des pertes sanguines inférieures à 200 ml. Dansereau et al. (11) ont observé, par l'analyse per protocole, un recours plus fréquent à un complément ocytocique dans le groupe de femmes recevant une injection d'ocytocine pour la délivrance dirigée en cours de césarienne par rapport à celles bénéficiants d'une injection de carbétocine (RR 2.03 IC 95% [1,1-2,8] ; $p < 0,05$). Cependant, si on s'intéresse à la population en intention de traiter, les différences ne sont plus significatives. On retrouve plus de grossesses gémellaires ou de diabètes gestationnels dans le groupe de patientes recevant l'injection de l'ocytocine, ce qui limite la différence observée.

Ces trois études ne montrent pas de supériorité de la carbétocine lors des césariennes programmées mais sont peu représentatives d'une utilisation en pratique courante puisque les résultats sont valables pour une certaine population à faible risque hémorragique, et en comparaison à des perfusions continues d'ocytocine et non à des bolus.

Ainsi, nous avons analysé l'utilisation systématique de la carbétocine pour toutes nos césariennes sans critère de sélection, en comparaison à l'ocytocine, dans notre Centre Hospitalier Universitaire (CHU) et l'avons comparé à une revue de la littérature de 1998 à nos jours. Nous avons ensuite réalisé une enquête téléphonique visant à préciser les modalités de son utilisation dans les maternités niveau III de France.

Le but de notre travail est de définir la place actuelle de ce produit dans la stratégie préventive des HPP au cours des césariennes en France.

MATERIEL ET METHODES

Etude monocentrique

Notre étude monocentrique, prospective, observationnelle en deux phases, a été réalisée dans la maternité de niveau III de l'Hôpital Archet à Nice.

La cohorte de patientes recevant de la carbétocine constituée de manière prospective à partir du 15 septembre 2011, a été comparée à une cohorte historique de patientes consécutives ayant reçu de l'ocytocine pour la délivrance dirigée au cours de césariennes. Cette cohorte a été constituée à partir de la base de données des femmes ayant eu une césarienne avant le 15 septembre 2011, date à partir de laquelle la carbétocine avait été introduite dans le service. Le mode d'inclusion des patientes était aléatoire et consécutif et aucun critère d'exclusion n'a été retenu. Les modalités techniques des césariennes étaient identiques au cours des deux phases. Dès le clampage du cordon faisant suite à l'extraction foétale, la carbétocine ou l'ocytocine était administrée par voie intraveineuse. Selon le protocole habituel du service, la dose d'ocytocine injectée était de 5 UI en intraveineux lent, suivi

éventuellement de bolus complémentaires de rappel et/ou d'une perfusion continue jusqu'à une administration maximale totale de 30 UI. Ces doses supplémentaires étaient laissées à l'appréciation de l'opérateur en fonction de la qualité du tonus utérin, des pertes sanguines en per puis post opératoire immédiat. La carbétocine était administrée au même moment, en une dose unique, en intraveineux lent.

Les données relevées dans le dossier de suivi de grossesse ont été: l'âge, la parité, les antécédents de césarienne ou d'HPP, les particularités de la grossesse (grossesse multiple, pré-éclampsie, thrombopénie $< 100\ 000/\text{mm}^3$, placenta praevia, tocolyse...), le contexte de la césarienne (motif, âge gestationnel, mode d'anesthésie, poids du bébé, pertes sanguines, tonicité utérine, thérapeutiques complémentaires) et la prise en charge du post-partum (durée du séjour en maternité, taux d'hémoglobine, perfusion de fer intraveineux, transfusion de concentrés de globules rouges). Le dossier obstétrical, le partogramme, le compte rendu opératoire de la césarienne et les bilans biologiques ont servi au recueil de données.

Le critère tocolyse avant césarienne était renseigné pour toute patiente césarisée pour échec de tocolyse, ou ayant reçu un tocolytique dans les heures précédant l'accouchement. Nous avons distingué les césariennes programmées des césariennes réalisées en urgence. Les pertes sanguines exprimées en ml étaient évaluées en per opératoire grâce au bocal d'aspiration gradué. L'évaluation de la tonicité utérine après la première injection d'ocytocine ou injection de carbécine était faite par l'opérateur. L'hémoglobine pré opératoire, en g/dl, correspondait au bilan réalisé moins d'un mois avant la césarienne. L'hémoglobine post opératoire correspondait à la valeur dosée à J1. En post-partum, une supplémentation martiale intraveineuse était administrée en cas d'hémoglobine inférieure à 9 g/dL. Le recours

à la transfusion sanguine concernait les anémies aiguës avec une hémoglobine inférieure à 7 g/dl, ou sur la mise en évidence de la mauvaise tolérance clinique d'une anémie.

Les auteurs n'ont bénéficié d'aucune aide financière de la part de l'industrie pharmaceutique.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel SPSS (v 11.0.1). Le test du Chi² et le test exact de Fisher ont été utilisés pour les variables qualitatives ; le test du t de student pour les variables quantitatives. Le risque de première espèce a été fixé à 5 %.

Revue de la littérature (tableau 2)

Nous avons recherché toutes les publications en langue française et anglaise parues sur la carbétocine entre 1998 et 2013 en utilisant PubMed et Science Direct. Les mots clefs, seuls ou combinés étaient: carbetocin, pabal, caesarean section, postpartum haemorrhage, oxytocin. Seules les études visant à comparer la carbétocine à l'ocytocine au cours des césariennes ont été retenues. Pour chaque étude, nous avons classé les populations étudiées selon l'existence ou non de facteurs de risque d'HPP. Les perfusions continues d'ocytocine ont été différenciées des administrations par bolus. Les résultats statistiquement significatifs ont été rapportés dans le tableau 2.

Enquête téléphonique

Nous avons contacté par téléphone l'ensemble des maternités de niveaux III de France. Chaque Centre Hospitalier (C.H.) a été interrogé selon un même questionnaire standardisé (tableau 3). Le premier contact a été la Salle de Naissance

et/ou Bloc d'accouchement de la maternité. L'obstétricien, l'anesthésiste, l'interne ou la sage femme était interrogé par le même évaluateur.

RESULTATS

Etude monocentrique

Comparabilité des groupes (tableau 1)

Les deux groupes, ocytocine et carbétocine étaient comparables. Aucune différence significative des taux d'hémoglobine pré-opératoire n'était observée ($p=0,516$). 32,1% des patientes ayant reçu de la carbétocine et 32,9% ayant reçu l'ocytocine ont accouché par césarienne programmée (NS). Respectivement, une césarienne en urgence a été pratiquée chez 67,8% et 67% des femmes (NS). Il n'a pas été mis en évidence de différence en termes de recours à la tocolyse dans les heures précédant la césarienne. Respectivement 13,1% et 14,3% des femmes ayant reçu la carbétocine et l'ocytocine ont subi une anesthésie générale et 86,9% et 85,7% ont eu une péri-rachianesthésie ($p=0,830$).

Comparaison des groupes (tableau 4)

Des pertes sanguines supérieures ou égales à 500 ml ont été observées chez 11,9% des patientes ayant reçu la carbétocine versus 28,6% des patientes ayant reçu l'ocytocine (RR 0,42 IC 95% [0,21-0,81] ; $p=0,08$). Une atonie utérine est survenue chez 3,6 % (3/84 patientes) des patientes recevant la carbétocine et 29,7 % (27/91 patientes) de celles recevant l'ocytocine ($p<0,001$). Concernant les traitements complémentaires nécessaires, 8 patientes dans le groupe ocytocine versus 3 dans le groupe carbétocine ont reçu de la sulprostone (Nalador®) ($p=0,216$). Une embolisation dans chaque groupe a été effectuée mais seule une

patiente du groupe ocytocine a nécessité un traitement chirurgical par ligature et hystérectomie d'hémostase. Trois transferts en réanimation ont eu lieu dans le groupe ocytocine ($p=0,09$).

On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes en terme de taux d'hémoglobine post césarienne ou de différence moyenne entre le taux d'hémoglobine pré et post opératoire ($p=0,217$). Deux patientes ont été transfusées dans le groupe carbétocine, versus 10 patientes dans le groupe ocytocine ($p=0,034$) et respectivement 11 et 14 supplémentations martiales administrées ($p=0,829$). Le nombre moyen de culots globulaires transfusés était également inférieur ($p=0,047$). La durée moyenne (en jours) du séjour en maternité a été identique entre les deux groupes (5,35 versus 5,93 ; $p=0,113$).

Revue de la littérature

Les études sélectionnées, la population concernée à risque ou non d'hémorragie de la délivrance, la forme perfusion ou injection unique du témoin ocytocine et les résultats significatifs sont présentés dans le tableau 2.

Enquête téléphonique (tableau 3 et figure 1)

La carbétocine est utilisée dans 40% des CHU de niveau III et 36% des C.H de niveau III. Ceux qui ne l'utilisent pas n'en ont pas à disposition dans leur établissement. A noter un abandon récent du produit dans une maternité et une autre en cours d'élaboration d'un protocole d'utilisation de la carbétocine.

DISCUSSION

La réduction significative de l'atonie utérine (10)(11)(12)(13)(14) et du recours aux

utérotoniques supplémentaires (11)(12)(13)(14)(15)(16)(17)(18) sont retrouvés dans la plupart des publications de la littérature. D'après la Cochrane (13), l'utilisation de la carbétocine en comparaison à l'ocytocine, serait associée à une réduction du besoin de thérapeutiques utérotoniques supplémentaires dans ce groupe (RR 0,62, IC 95% [0,44-0,88] ; $p=0,00018$). Dans notre série de 175 patientes, cette différence n'est pas significative même si une tendance en faveur de la carbétocine est identifiable. Il en est de même pour Boucher al. (19) et sa petite série de 60 patientes. On peut supposer qu'un plus grand échantillon aurait révélé une différence statistiquement significative.

De plus, on constate à la lecture des publications une corrélation entre un moindre besoin de thérapeutiques supplémentaires et l'existence de facteurs de risque d'HPP, et/la comparaison à des doses uniques d'ocytocine (13)(15)(17)(18).

Holleboom et al. (18) ont aussi observé une diminution du recours à la transfusion sanguine avec la carbétocine (2.2 versus 3.6 %, $p=0,0357$), mais uniquement lors de la comparaison à une dose de 5 UI d'ocytocine. L'étude de Triopon et al. (20) est la seule étude ayant conclu à une diminution significative des cures de fer intraveineux (6.5% versus 14.5%, $p=0,03$), lors d'une utilisation de manière systématique de la carbétocine.

En ce qui concerne la diminution des pertes sanguines, les résultats divergent. Seuls Borruto et al. (12) et Del Angel Garcia et al. (21) ont noté une diminution des pertes sanguines en comparaison à l'ocytocine en cours de césarienne. La particularité de ces deux études était la sélection de patientes à risque d'HPP. La dernière méta-analyse de la Cochrane (13), elle, n'a pas conclu à la supériorité de la carbétocine pour ce critère de jugement. On note toutefois un biais lié à l'absence d'analyse en intention de traiter. De plus, la carbétocine n'était pas utilisée de manière

systématique au vu des critères d'exclusion. La plupart des publications sont peu représentatives d'une utilisation de la carbétocine en pratique courante puisqu'elles ne concernaient que les césariennes programmées (10)(11)(18) ou excluaient certaines grossesses à risque (terme inférieur à 36 ou 37 SA, grossesses multiples, toxémie gravidique, placentas praevias et accretas, troubles de la coagulation et césariennes sous anesthésie générale) (10)(13)(15).

La représentativité des patients est acquise dans notre étude puisqu'aucun type de patientes ciblées n'a été systématiquement évincé de l'essai.

Ces analyses laissent supposer que la carbétocine offre un avantage lors d'une utilisation dans des situations « à risque d'HPP ». De même, la dose d'ocytocine choisie en comparaison paraît influencer les résultats.

La dose de Carbétocine injectée était de 100 µg pour toutes les études. A l'inverse, les doses et la forme d'injection (unique ou perfusion continue) du témoin variaient selon les séries, rendant la comparabilité entre les études difficile.

En comparant la carbétocine à des doses différentes d'ocytocine, Holleboom et al. (18) ont observé que la carbétocine entraînait moins d'additions d'utérotoniques supplémentaires (3,1 versus 9,3 % ; $p=0,0067$) et de transfusions de sang (2,2 versus 3,6 %, $p=0,0357$) qu'une dose unique de 5 UI d'ocytocine. Ces différences n'étaient plus significatives aux doses de 5UI suivies d'une perfusion de 10 UI ou à la dose unique de 10 UI.

Ces constatations découlent de la différence de demi-vie entre les deux produits. D'après l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Affsaps 25 novembre 2010) l'activité ocytotique de la carbétocine équivaut à environ 50 UI d'ocytocine par ampoule de 100 µg.

En France, les ventes de la carbétocine seraient en progression constante chaque année. Notre enquête téléphonique montre que 40% des maternités de niveau III l'utilisent. Parmi les services qui ont recouru à ce produit, les deux tiers l'utilisent pour des situations spécifiques et non de manière systématique pour toutes les césariennes. L'utilisation de la carbétocine en France n'est donc pas uniforme et les modalités de ses applications diffèrent selon les services avec un protocole établi dans 67% des maternités et une administration au cas par cas pour les autres. En interrogeant les services sur les situations de recours à la carbétocine en cas d'utilisation non systématique, il est apparu que les facteurs de risque connus d'HPP étaient cités.

Nous avons choisi de contacter uniquement les maternités publiques de niveau III dont les prises en charge sont plus souvent soumises à des protocoles en comparaison aux habitudes opérateur-dépendant des maternités de niveau I et II ou privées. On suppose que les services qui n'utilisent pas le produit se basent sur l'absence d'analyse de fiabilité indiscutable d'une supériorité de la carbétocine.

La carbétocine simplifie la prophylaxie de l'HPP grâce à une injection unique. Elle permet moins de perfusions et de consommations de matériels appropriés, un gain de temps et une sécurité d'emploi. L'évaluation plus précoce de l'efficacité de cette prophylaxie, sans injection supplémentaire d'ocytocine, permet un dialogue plus facile entre les intervenants et une prise en charge de l'HPP avec des délais raccourcis. L'efficacité du traitement de l'HPP repose sur la précocité de son diagnostic et de sa prise en charge. Le taux d'échec est 8,3 fois plus important lorsque le délai entre le diagnostic de l'atonie et l'administration de la sulprostone dépasse 30 minutes (29).

La méta-analyse de la Cochrane (13) n'a pas révélé de différence significative en termes de survenue d'effets indésirables.

A ce jour, deux études (22) et (21) ont comparé le rapport coût/efficacité de la prophylaxie par carbétocine versus ocytocine lors des césariennes. Leurs résultats diffèrent selon la population étudiée. D'après Higgins et al. (22) la carbétocine entraînerait une augmentation des coûts estimée à 21,78€ par patiente chez les patientes à bas risque, lors des césariennes programmées. Del Angel Garcia et al. (21) ont observé que le coût moyen par femme serait significativement plus faible après la carbétocine que l'ocytocine chez les patientes présentant au moins un facteur de risque d'HPP (macrosomie, hydramnios, placenta bas inséré, grossesses multiples, travail prolongé, fibromes utérins, chorioamniotite). Les coûts moyens par patient étaient de 2670€ avec la carbétocine versus 3071€ avec l'ocytocine ($p < 0,0001$) soit respectivement un rapport coût efficacité moyen de 2934€ et 3745€.

L'évaluation d'une utilisation restreinte chez les femmes et situations à risque d'HPP justifierait une étude à grande échelle.

CONCLUSION

Depuis les recommandations de la HAS, les publications s'accordent difficilement sur la supériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine dans la prophylaxie des HPP au cours des césariennes. Les arguments fiables manquent pour prouver l'intérêt de substituer le gold standard à ce nouveau produit. Les récentes études de la Cochrane Database (13), Larciprete et al. (14) et Holleboom et al. (18) ont observé une diminution du recours aux utérotoniques supplémentaires mais pas de diminution du taux d'HPP.

Dans notre étude, la carbétocine diminue significativement la survenue d'atonie utérine, les HPP et la nécessité de transfusion de sang lors d'une utilisation en systématique. On peut l'expliquer notamment par l'activité prolongée d'une ampoule unique équivalente à 50 UI d'ocytocine.

En France, 40% des maternités de niveau III utilisent la carbétocine dont 33% de manière systématique. La carbétocine trouve sa place dans l'arsenal prophylactique de l'HPP avec dans la plupart des services une utilisation dans des indications spécifiques à risque de survenue d'hémorragie. L'un de ses intérêts réside dans son injection unique qui facilite son utilisation et raccourcit les délais de diagnostic d'HPP et de prise en charge active.

La carbétocine est certes efficace mais sa supériorité par rapport à l'ocytocine, largement utilisé et peu onéreux, reste discutable.

D'autres études sont à envisager pour évaluer le rapport coût/efficacité de la carbétocine et affiner ses indications, que ce soit pour son utilisation de manière systématique ou pour des indications spécifiques.

Tableau 1. Caractéristiques des patientes incluses dans l'étude. *Patient's characteristics in the study.*

Caractéristiques		Carbétocine (n= 84)	Ocytocine (n = 91)	Valeur de p
Age moyen	(écart-type)	31,3 (6,4)	32,2 (5,8)	0,366^a
Parité	0	42	47	0,910^b
	1	24	22	
	2	10	13	
	≥3	8	9	
Utérus cicatriciel	non	63	64	0,503^c
	oui	21	27	
ATCD HDD	non	81	91	0,109^c
	oui	3	0	
Grossesse	simple	70	84	0,102^c
	multiple	14	7	
Risque hémorragique	non	76	76	0,188^c
	oui	8	15	
Age gestationnel moyen en jours	(écart-type)	260,3 (30,0)	257,6 (28,5)	0,547^a
Tocolyse avant la césarienne	non	80	86	1,000^c
	oui	4	5	
Motif césarienne	programmé	27	30	1,000^c
	en urgence	57	61	
Anesthésie	AG	11	13	0,830
	APD ou rachi	73	78	
Poids moyen des bébés en grammes (écart-type)	gross. simples et multiples	3096,6 (932,9) 1847,5 (656,6)	2739,8 (959,2) 2226,1 (673,7)	0,021 0,094

^a test de Student

^b Khi-deux de Pearson

^c Test exact de Fisher

ATCD : antécédent, HPP : hémorragie du post-partum, AG : anesthésie générale,

APD : anesthésie péridurale

Tableau 2. Revue de la littérature : comparaison de la carbétocine à l'ocytocine. *A literature review comparing carbetocin to oxytocin.*

Etude	Population à risque d'HPP	Ocytocine	Résultats significatifs p<0,005
Boucher et al. (1998) (10)	Non	Perfusion continue	Pertes de sang (<200ml) Atonie utérine
Dansereau et al. (1999) (11)	Non	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Rapidité évaluation efficacité Massage utérin
Borruto et al. (2009) (12)	Oui	Perfusion courte durée	Pertes de sang (< 500ml) Traitements utérotoniques Atonie utérine, massage utérin Rapidité évaluation efficacité
Attilakos et al. (2010) (15)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques
Triopon et al. (2010) (20)	Oui	Dose unique	Fer intraveineux
De Bonis et al. (2011) (16)	Oui	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Douleur post opératoire
Moerti et al. (2011) (17)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques
Del Angel-Garcia (2006) (résumé)(21)	Oui	Dose unique	Pertes de sang Atonie utérine Coûts
Cochrane Dat (2012)(13)	-	Variables	Traitements utérotoniques Atonie utérine, massage utérin
Larciprete et al. (2013)(14)	Oui	Perfusion continue	Traitements utérotoniques Atonie utérine Hypotension artérielle Effet antidiurétique
Holleboom et al. (2013)(18)	Non	Dose unique	Traitements utérotoniques Transfusion sang

Tableau 3. Résultats de l'enquête téléphonique. *Results of telephone survey.*

Enquête téléphonique	Oui	Non
Avez-vous à disposition le Pabal® dans votre centre hospitalier (pharmacie)?	28	39
Utilisez vous le Pabal® dans votre service ?	27	40 ^a
<i>Si oui question 2 :</i>		
Utilisez vous le Pabal® en systématique ?	9	18
Utilisez vous le Pabal® pour les AVB ?	0	67
Avez-vous un protocole écrit dans votre service ?	18	9

^a1 abandon récent, 1 protocole en cours d'élaboration

Figure 1. Utilisation de la carbétocine dans les maternités de niveau III. *Utilization of carbetocin in level III maternities.*

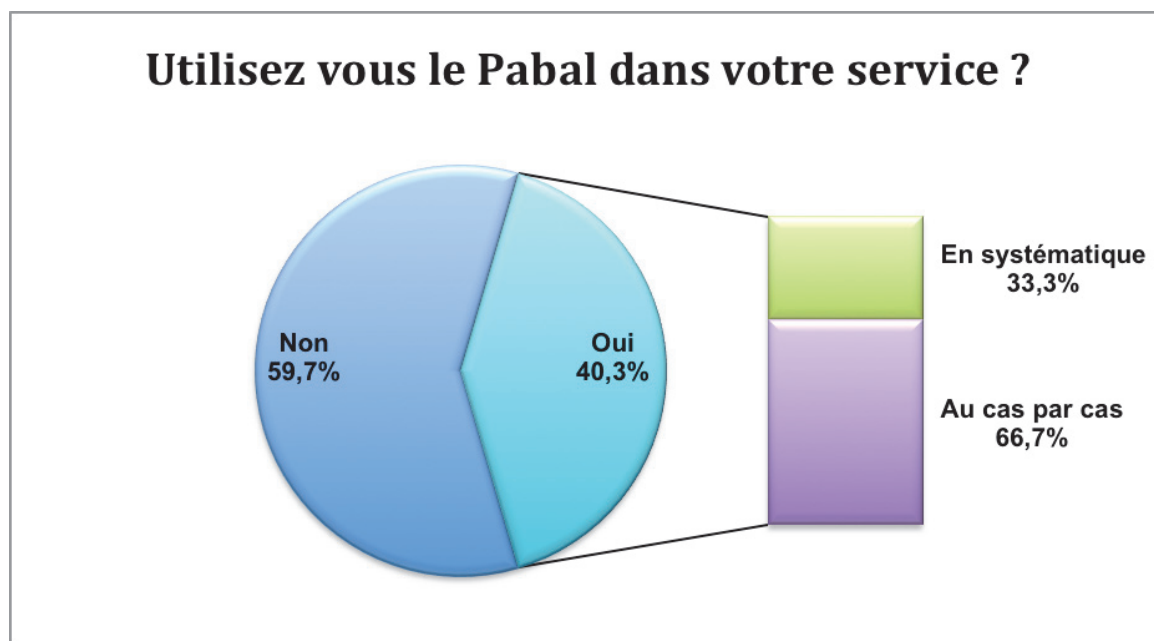


Tableau 4. Comparaison de la carbétocine à l'ocytocine. *Compare carbetocin to oxytocin.*

	Carbétocine (n = 84) (100%)	Ocytocine (n = 91) (100%)	RR	IC (95%)	p
Pertes sanguines ≥ 500 ml	10 (11,9)	26 (28,6)	0,42	0,21-0,81	0,008
Pertes sanguines ≥ 1000 ml	2 (2,4)	4 (4,4)	0,54	0,10-2,88	0,684
Globe utérin atone	3 (3,6)	27 (29,7)	0,12	0,04-0,38	<0,001
Injection de sulprostone	3 (3,6)	8 (8,8)	0,41	0,11-1,48	0,216
Embolisation	1 (1,2)	1 (1,1)	1,08	0,07-17,05	1,000
Ligature vasculaire	0 (0,0)	1 (1,1)	-	-	1,000
Hystérectomie	0 (0,0)	1(1,1)	-	-	1,000
Transfert en réanimation	0 (0,0)	3 (3,3)	-	-	0,247
Hb pré-opératoire (moyenne)	11,55 (1,2)	11,67 (1,2)	-	-	0,516
Hb J1 (moyenne)	10,42 (1,3)	10,31 (1,5)	-	-	0,600
Différence Hb pré-op/J1 (moyenne)	1,13 (1,2)	1,36 (1,2)	-	-	0,217
Durée moyenne du séjour en maternité	5,35 (1,9)	5,96 (3,1) ^a	-	-	0,113
Transfusion de CGR	2 (2,4)	10 (11,0)	0,22	0,05-0,96	0,034
Fer intraveineux	11 (13,1)	14 (15,4)	0,85	0,41-1,77	0,829

^adonnée manquante pour 1 patiente du groupe syntocinon ayant nécessité un transfert en psychiatrie

Données exprimées en pourcentage (%) ou écart type ()

Hb : hémoglobine en g/dl, CGR : culots globules rouges

REFERENCES

1. Dupont C, Touzet S, Colin C, Deneux-Tharaux C, Rabilloud M, Clement HJ, et al. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:320-327.
2. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147:15-20.
3. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367:1819-1829.
4. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A. Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF. *J Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33:268-274.
5. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:3-16.
6. Low LK, Bailey JM, Sacks E, Medina L, Piñeda HOL. Postpartum hemorrhage prevention: a case study in northern rural Honduras. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53:e1-6.
7. Van Dongen PW, Verbruggen MM, de Groot AN, van Roosmalen J, Sporken JM, Schulz M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77:181-187.
8. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2009;31:980-993.

9. Barton S, Jackson A. The safety and efficiency of carbetocin to control uterine bleeding following caesarean section. *Prenatal and Neonatal Medicine*. 1996;1:185.
10. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1998;18:202-207.
11. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180:670-676.
12. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:707-712.
13. Su L-L, Chong Y-S, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD005457.
14. Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B, et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J Prenat Med*. 2013;7:12-18.
15. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117:929-936.
16. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R, et al. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:732-735.
17. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on

women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2011;118:1349-1356.

18. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, Kreuwel IAM, Bergwerff F, Creutzberg EC, et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:1111-1117.
19. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1998;18:202-207.
20. Triopon G, Goron A, Agenor J, Aya GA, Chaillou A-L, Begler-Fonnier J. Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38:729-734.
21. Del Angel García G, Garcia-Contreras F, Constantino-Casas P, Nevarez-Sida A, Lopez-Gonzalez N, García-Constantino M, et al. Economic evaluation of carbetocine for the prevention of uterine antony in patients with risk factors in Mexico (abstract). *Value Health*. 2006;9:A254-A254.
22. Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2011;31:732-739.

REFERENCES

I- Figures

Figure 1: www.dematice.org

Figure 2: www.dematice.org

Figure 3: www.dematice.org

Figure 4: Oyelese Y, Smulian JC. Placenta Previa, placenta Accreta, et Vasa Previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107:927-941

Figure 5: Anesthesia Resident: October 2011

Figure 8: Traités EM-Consulte, édition Elsevier Masson

Figure 9: Sergent F. et al. Surgical management of intractable postpartum haemorrhages. *Annales de Chirurgie.* 2006; 131:236-243

Figure 10: Morel O. et al. Pelvic arterial ligations for severe post-partum hemorrhage. Indications and techniques. *Journal of Visceral Surgery.* 2011;148:e95-e102

Figure 11: Traités EM-Consulte, édition Elsevier Masson

Figure 12: Traités EM-Consulte., édition Elsevier Masson

Figure 13 : Zheng J. et al. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118:370-374

Figure 14: Irion O. et al. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment by arterial embolization and activated recombinant factor VII. *Rev Médicale Suisse.* 2008;4:2269-2275

Figure 15: Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116:748-757

Figure 16: BT-cath® ; Utah medical products inc

II-Bibliographie

1. Dupont C, Touzet S, Colin C, Deneux-Tharaux C, Rabilloud M, Clement HJ, et al. Incidence and management of postpartum haemorrhage following the dissemination of guidelines in a network of 16 maternity units in France. *Int J Obstet Anesth*. 2009;18:320-327.
2. Rath W. Prevention of postpartum haemorrhage with the oxytocin analogue carbetocin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;147:15-20.
3. Villar J, Valladares E, Wojdyla D, Zavaleta N, Carroli G, Velazco A, et al. Caesarean delivery rates and pregnancy outcomes: the 2005 WHO global survey on maternal and perinatal health in Latin America. *Lancet*. 2006;367:1819-1829.
4. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A. Postpartum haemorrhage: recommendations for clinical practice by the CNGOF. *J Gynecol Obstet Fertil*. 2005;33:268-274.
5. Prendiville WJP, Elbourne D, McDonald SJ. Active versus expectant management in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3:CD000007).
6. Low LK, Bailey JM, Sacks E, Medina L, Piñeda HOL. Postpartum hemorrhage prevention: a case study in northern rural Honduras. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53:e1-6.
7. Prendiville W, Elbourne D, Chalmers I. The effects of routine oxytocic administration in the management of the third stage of labour: an overview of the evidence from controlled trials. *Br J Obstet Gynaecol*. 1988;95:3-16.
8. Van Dongen PW, Verbruggen MM, de Groot AN, van Roosmalen J, Sporken JM, Schulz M. Ascending dose tolerance study of intramuscular carbetocin administered after normal vaginal birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77:181-187.
9. Leduc D, Senikas V, Lalonde AB, Ballerman C, Biringer A, Delaney M, et al. Active management of the third stage of labour: prevention and treatment of postpartum hemorrhage. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2009;31:980-993.
10. Pritchard JA, Mercier F, Tessier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A. Blood volume changes in pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol*. 1962;84:1271-82.

11. Combs, C. Andrew MD., Murphy, Edward L., Laros, Russel K. Factors Associated With Hemorrhage in Cesarean Deliveries. *Obstetrics & Gynecology*. 1991;77.
12. Palot M. Hémorragie de la délivrance. Prise en charge hospitalière initiale. 1997;61-67.
13. Bouvier-Colle MH, Péquignot F, Jouglu E. Maternal mortality in France: frequency, trends and causes. *J Gynécologie Obstétrique Biol Reprod*. 2001;30:768-775.
14. Goffinet F, Lévy G, Carbonne B, Courtois F, Dosquet P. Hémorragies du post-partum immédiat : méthode utilisée et questions abordées. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33(8).
15. McCormick ML, Sanghvi HCG, Kinzie B, McIntosh N. Preventing postpartum hemorrhage in low-resource settings. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 2002;77:267-275.
16. Goffinet F, Lévy G, Carbonne B, Courtois F, Dosquet P. Hémorragies du post-partum immédiat : méthode utilisée et questions abordées. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33(8).
17. Pierre F, Bertrand J, Berger C. Délivrance normale et pathologique. *Encycl Med Chir Elsevier Paris*. 1991. p. 10.
18. Merger R, Levy J, Melchior J. *Précis d'Obstétrique*. Paris; 1985.
19. Wu S, Kocherginsky M, Hibbard JU. Abnormal placentation: twenty-year analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;192:1458-1461.
20. Clark SL, Koonings PP, Phelan JP. Placenta previa/accreta and prior cesarean section. *Obstet Gynecol*. 1985;66:89-92.
21. Goffinet F, Lévy G, Carbonne B, Courtois F, Dosquet P. Hémorragies du post-partum immédiat : méthode utilisée et questions abordées. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33(8).
22. Prata N, Hamza S, Bell S, Karasek D, Vahidnia F, Holston M. Inability to predict postpartum hemorrhage: insights from Egyptian intervention data. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011;11:97.
23. Magann EF, Evans S, Hutchinson M, Collins R, Lanneau G, Morrison JC. Postpartum hemorrhage after cesarean delivery: an analysis of risk factors. *South Med J*. 2005;98:681-685.

24. Subtil D, Sommé A, Ardiet E, Depret-Mosser S. Postpartum hemorrhage: frequency, consequences in terms of health status, and risk factors before delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33(Suppl 8):4S9-4S16.
25. Saunders NS, Paterson CM, Wadsworth J. Neonatal and maternal morbidity in relation to the length of the second stage of labour. *Br J Obstet Gynaecol*. 1992;99:381-385.
26. Waterstone M, Bewley S, Wolfe C. Incidence and predictors of severe obstetric morbidity: case-control study. *BMJ*. 2001;322:1089-1094.
27. Stones RW, Paterson CM, Saunders NJ. Risk factors for major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1993;48:15-18.
28. Goffinet F, Mercier F, Teyssier V, Pierre F, Dreyfus M, Mignon A, et al. Hémorragies du post-partum: recommandations du CNGOF pour la pratique clinique (décembre 2004). *Gynécologie Obstétrique Fertil*. 2005;33:268-74.
29. Haeri S, Dildy GA 3rd. Maternal mortality from hemorrhage. *Semin Perinatol*. 2012;36:48-55.
30. Golfier F. Golfier F. Recommandations pour la pratique clinique de la CNGOF. Technique opératoire de la césarienne. 2000;29(suppl 2):86-95.
31. Liou SC, Chen C, Wong SY, Wong KM. Ventricular tachycardia after oxytocin injection in patients with prolonged Q-T interval syndrome--report of two cases. *Acta Anaesthesiol Sin*. 1998;36:49-52.
32. Thomas TA, Cooper GM, Editorial Board of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Maternal deaths from anaesthesia. An extract from Why mothers die 1997-1999, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *Br J Anaesth*. 2002;89:499-508.
33. Tessier V, Pierre F. Facteurs de risques au cours du travail et prévention clinique et pharmacologique de l'hémorragie du post-partum. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2004;33:29-56.
34. Liabsuetrakul T, Choobun T, Peeyananjarassri K, Islam QM. Prophylactic use of ergot alkaloids in the third stage of labour. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2:CD005456.
35. Hayashi Y, Ibe T, Kawato H, Futamura N, Koyabu S, Ikeda U, et al. Postpartum acute myocardial infarction induced by ergonovine administration. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2003;42:983-986.

36. Goffinet F, Haddad B, Carbonne B, Sebban E, Papiernik E, Cabrol D. Practical use of sulprostone in the treatment of hemorrhages during delivery. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1995;24:209-216.
37. Hofmeyr GJ, Gülmezoglu AM, Novikova N, Lawrie TA. Postpartum misoprostol for preventing maternal mortality and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;7:CD008982.
38. Fazel MR, Mansoure-Samimi, Esmaeil-Fakharian. A comparison of rectal misoprostol and intravenous oxytocin on hemorrhage and homeostatic changes during cesarean section. *Middle East J Anesthesiol.* 2013;22:41-46.
39. Gibbins KJ, Albright CM, Rouse DJ. Postpartum hemorrhage in the developed world: whither misoprostol? *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208:181-183.
40. Widmer M, Blum J, Hofmeyr GJ, Carroli G, Abdel-Aleem H, Lumbiganon P. Misoprostol as an adjunct to standard uterotonics for treatment of post-partum haemorrhage: a multicentre, double-blind randomised trial. *Lancet.* 2010;375:1808-1813.
41. Blum J, Winikoff B, Raghavan S, Dabash R, Ramadan MC, Dilbaz B. Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women receiving prophylactic oxytocin: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *Lancet.* 2010;375:217-223.
42. Mercier FJ, Bonnet M-P. Use of clotting factors and other prohemostatic drugs for obstetric hemorrhage. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:310-316.
43. Bischofberger A, Irion O, Salvodelli G. Prise en charge multidisciplinaire des hémorragies du post-partum : nouvelles stratégies. *Revue médicale suisse.* 2011;7:334-339.
44. O'Brien D, Babiker E, O'Sullivan. Prediction of peripartum hysterectomy and end organ dysfunction in major obstetric haemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio.* 2010;153:165-9.
45. Thomas D. Facilities for blood salvage (cell saver technique) must be available in every obstetric theatre. *Int J Obstet Anesth.* 2005;14:48-50.
46. Geoghegan J, Daniels JP, Moore PA, Thompson PJ, Khan KS, Gülmezoglu AM. Cell salvage at caesarean section: the need for an evidence-based approach. *BJOG.* 2009;116:743-7.
47. Liunbruno G, Meschini A, Liunbruno C, Rafanelli D. The introduction of intra-operative cell salvage in obstetric clinical practice: a review of the available evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):19-25.

48. Charbit B, Mandelbrot L, Samain E, Baron G, Haddaoui B, Keita H. The decrease of fibrinogen is an early predictor of the severity of postpartum hemorrhage. *J Thromb Haemost.* 2007;5:266-273.
49. Phillips LE, McLintock C, Pollock W, Gatt S, Popham P, Jankelowitz G. Recombinant activated factor VII in obstetric hemorrhage: experiences from the Australian and New Zealand Haemostasis Registry. *Anesth Analg.* 2009;109:1908-1915.
50. Alfirevic Z, Elbourne D, Pavord S, Bolte A, Van Geijn H, Mercier F. Use of recombinant activated factor VII in primary postpartum hemorrhage: the Northern European registry 2000-2004. *Obstet Gynecol.* 2007;110:1270-1278.
51. Magon N, Babu K. Recombinant Factor VIIa in Post-partum Hemorrhage: A New Weapon in Obstetrician's Armamentarium. *North Am J Med Sci.* 2012;4:157-162.
52. Kobayashi T, Nakabayashi M, Yoshioka A, Maeda M, Ikenoue T. Recombinant activated factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in the management of severe postpartum haemorrhage: initial report of a multicentre case series in Japan. *Int J Hematol.* 2012;95:57-63.
53. Huber AW, Raio L, Alberio L, Ghezzi F, Surbek DV. Recombinant human factor VIIa prevents hysterectomy in severe postpartum hemorrhage: single center study. *J Perinat Med.* 2011;40:43-49.
54. Novikova N, Hofmeyr GJ. Tranexamic acid for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD007872.
55. Xu J, Gao W, Ju Y. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a double-blind randomization trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:463-468.
56. Gai M, Wu L, Su Q, Tatsumoto K. Clinical observation of blood loss reduced by tranexamic acid during and after caesarian section: a multi-center, randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004;112:154-157.
57. Ducloy-Bouthors A-S, Jude B, Duhamel A, Broisin F, Huissoud C, Keita-Meyer H. High-dose tranexamic acid reduces blood loss in postpartum haemorrhage. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15:R117.
58. Lindoff C, Rybo G, Astedt B. Treatment with tranexamic acid during pregnancy, and the risk of thrombo-embolic complications. *Thromb Haemost.* 1993;70:238-240.

59. O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage. *J Reprod Med.* 1995;40:189-193.
60. Tsirolnikov MS. Ligation of the uterine vessels during obstetrical hemorrhages. Immediate and long-term results. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 1979;8:751-753.
61. B-Lynch C, Coker A, Lawal AH, Abu J, Cowen MJ. The B-Lynch surgical technique for the control of massive postpartum haemorrhage: an alternative to hysterectomy? Five cases reported. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104:372-375.
62. Cho JH, Jun HS, Lee CN. Hemostatic suturing technique for uterine bleeding during cesarean delivery. *Obstet Gynecol.* 2000;96:129-131.
63. Reich WJ, Nechtow MJ. Ligation of the internal iliac (hypogastric) arteries: a life-saving procedure for uncontrollable gynecologic and obstetric hemorrhage. *J Int Coll Surg.* 1961;36:157-168.
64. Clark SL, Phelan JP, Yeh SY, Bruce SR, Paul RH. Hypogastric artery ligation for obstetric hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 1985;66:353-356.
65. Zheng J, Xiong X, Ma Q, Zhang X, Li M. A new uterine compression suture for postpartum haemorrhage with atony. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118:370-374.
66. Wong TY. Emergency peripartum hysterectomy: a 10-year review in a tertiary obstetric hospital. *N Z Med J.* 2011;124:34-39.
67. Brown BJ, Heaston DK, Poulson AM, Gabert HA, Mineau DE, Miller FJ Jr. Uncontrollable postpartum bleeding: a new approach to hemostasis through angiographic arterial embolization. *Obstet Gynecol.* 1979;54:361-365.
68. Pais SO, Glickman M, Schwartz P, Pingoud E, Berkowitz R. Embolization of pelvic arteries for control of postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 1980;55:754-758.
69. Irion O, Terraz S, Boulvain M, Boehlen F, Becker CD. Postpartum hemorrhage: prevention and treatment by arterial embolization and activated recombinant factor VII. *Rev Médicale Suisse.* 2008;4:2269-2270, 2272, 2274-2275.
70. Merland JJ, Houdart E, Herbreteau D, Trystram D, Ledref O, Aymard A, et al. Place of emergency arterial embolisation in obstetric haemorrhage about 16 personal cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996;65:141-143.

71. Delotte J, Novellas S, Koh C, Bongain A, Chevallier P. Obstetrical prognosis and pregnancy outcome following pelvic arterial embolisation for post-partum hemorrhage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;145:129-132.
72. Georgiou C. Balloon tamponade in the management of postpartum haemorrhage: a review. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116:748-757.
73. Bakri YN, Amri A, Abdul Jabbar F. Tamponade-balloon for obstetrical bleeding. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2001;74:139-142.
74. Raynal P. Bakri balloon. *Gynecol Obstet Fertil.* 2011;39:438-441.
75. Diemert A, Ortmeyer G, Hollwitz B, Lotz M, Somville T, Glosemeyer P. The combination of intrauterine balloon tamponade and the B-Lynch procedure for the treatment of severe postpartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206:65.e1-4.
76. Doumouchtsis SK, Papageorghiou AT, Arulkumaran S. Systematic review of conservative management of postpartum hemorrhage: what to do when medical treatment fails. *Obstet Gynecol Surv.* 2007;62:540-547.
77. Lalonde A, Daviss BA, Acosta A, Herschderfer K. Postpartum hemorrhage today: ICM/FIGO initiative 2004-2006. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2006;94:243-253.
78. Sleth J-C. Postpartum haemorrhage and uterine balloon: time to revise the French guidelines? *Ann Fr Anesth Reanim.* 2010;29:596-597.
79. Atke A, Vilhardt H. Uterotonic activity and myometrial receptor affinity of 1-deamino-1-carba-2-tyrosine(O-methyl)-oxytocin. *Acta Endocrinol.* 1987;115:155-160.
80. Schramme AR, Pinto CRF, Davis J, Whisnant CS, Whitacre MD. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, following intravenous administration in horses. *Equine Vet J.* 2008;40:658-661.
81. Bajcsy AC, Szenci O, van der Weijden GC, Doornenbal A, Maassen F, Bartyik J. The effect of a single oxytocin or carbetocin treatment on uterine contractility in early postpartum dairy cows. *Theriogenology.* 2006;65:400-414.
82. Cort N, Einarsson S, Viring S. Actions of oxytocin and a long-acting carba oxytocin analog on the porcine myometrium in vitro and in vivo. *Am J Vet Res.* 1979;40:430-432.

83. Barth T, Jost K, Rychlík I. Milk-ejecting and uterotonic activities of oxytocin analogues in rats. *Endocrinol Exp.* 1975;9:35-42.
84. Sweeney G, Holbrook AM, Levine M, Yip M, Alfredsson K, Cappi S, et al. Pharmacokinetics of carbetocin, a long-acting oxytocin analogue, in nonpregnant women. *Current Therapeutic Research.* 1990;47:528-540.
85. Engstrøm T, Barth T, Melin P, Vilhardt H. Oxytocin receptor binding and uterotonic activity of carbetocin and its metabolites following enzymatic degradation. *Eur J Pharmacol.* 1998;355:203-210.
86. Moertl MG, Friedrich S, Kraschl J, Wadsack C, Lang U, Schlembach D. Haemodynamic effects of carbetocin and oxytocin given as intravenous bolus on women undergoing caesarean delivery: a randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2011;118:1349-1356.
87. Hunter DJ, Schulz P, Wassenaar W. Effect of carbetocin, a long-acting oxytocin analog on the postpartum uterus. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:60-67.
88. Silcox J, Schulz P, Horbay GL, Wassenaar W. Transfer of carbetocin into human breast milk. *Obstet Gynecol.* 1993;82:456-459.
89. Cordovani D, Balki M, Farine D, Seaward G, Carvalho JCA. Carbetocin at elective Cesarean delivery: a randomized controlled trial to determine the effective dose. *Can J Anaesth.* 2012;59:751-757.
90. Barton S, Jackson A. The safety and efficiency of carbetocin to control uterine bleeding following caesarean section. *Prenatal and Neonatal Medicine.* 1996;1:185.
91. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 1998;18:202-207.
92. Dansereau J, Joshi AK, Helewa ME, Doran TA, Lange IR, Luther ER, et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after cesarean section. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;180:670-676.
93. Su LL, Chong YS, Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD005457.
94. Leung SW, Ng PS, Wong WY, Cheung TH. A randomised trial of carbetocin versus syntometrine in the management of the third stage of labour. *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2006;113:1459-1464.

95. Diagnóstico y Tratamiento de la Hemorragia Obstétrica en la Segunda Mitad del Embarazo y Puerperio Inmediato.
96. Borruto F, Treisser A, Comparetto C. Utilization of carbetocin for prevention of postpartum hemorrhage after cesarean section: a randomized clinical trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:707-712.
97. Attilakos G, Psaroudakis D, Ash J, Buchanan R, Winter C, Donald F, et al. Carbetocin versus oxytocin for the prevention of postpartum haemorrhage following caesarean section: the results of a double-blind randomised trial. *BJOG Int J Obstet Gynaecol*. 2010;117:929-936.
98. Triopon G, Goron A, Agenor J, Aya GA, Chaillou A-L, Begler-Fonnier J. Use of carbetocin in prevention of uterine atony during cesarean section. Comparison with oxytocin. *Gynecol Obstet Fertil*. 2010;38:729-734.
99. De Bonis M, Torricelli M, Leoni L, Berti P, Ciani V, Puzzutiello R, et al. Carbetocin versus oxytocin after caesarean section: similar efficacy but reduced pain perception in women with high risk of postpartum haemorrhage. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25:732-735.
100. Del Angel García G, Garcia-Contreras F, Constantino-Casas P, Nevarez-Sida A, Lopez-Gonzalez N, García-Constantino M, et al. Economic evaluation of carbetocine for the prevention of uterine antony in patients with risk factors in Mexico (abstract). *Value Health*. 2006;9:A254-A254.
101. Su L-L, Chong Y-S, Samuel M. Carbetocin for preventing postpartum haemorrhage. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;4:CD005457.
102. Larciprete G, Montagnoli C, Frigo M, Panetta V, Todde C, Zuppani B, et al. Carbetocin versus oxytocin in caesarean section with high risk of post-partum haemorrhage. *J Prenat Med*. 2013;7:12-18.
103. Holleboom CAG, van Eyck J, Koenen SV, Kreuwel IAM, Bergwerff F, Creutzberg EC, et al. Carbetocin in comparison with oxytocin in several dosing regimens for the prevention of uterine atony after elective caesarean section in the Netherlands. *Arch Gynecol Obstet*. 2013;287:1111-1117.
104. Boucher M, Horbay GL, Griffin P, Deschamps Y, Desjardins C, Schulz M, et al. Double-blind, randomized comparison of the effect of carbetocin and oxytocin on intraoperative blood loss and uterine tone of patients undergoing cesarean section. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 1998;18:202-207.
105. Low LK, Bailey JM, Sacks E, Medina L, Piñeda HOL. Postpartum hemorrhage prevention: a case study in northern rural Honduras. *J Midwifery Womens Health*. 2008;53:e1-6.

106. Pisani I, Tiralongo GM, Gagliardi G, Scala RL, Todde C, Frigo MG. The maternal cardiovascular effect of carbetocin compared to oxytocin in women undergoing caesarean section. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health*. 2012;2:139-142.
107. Rosseland LA, Hauge TH, Grindheim G, Stubhaug A, Langesæter E. Changes in Blood Pressure and Cardiac Output during Cesarean Delivery: The Effects of Oxytocin and Carbetocin Compared with Placebo. *Anesthesiology*. 2013;119:541-551.
108. Reyes OA, Gonzalez GM. Carbetocin versus oxytocin for prevention of postpartum hemorrhage in patients with severe preeclampsia: a double-blind randomized controlled trial. *J Obstet Gynaecol Can JOGC J Obstétrique Gynécologie Can JOGC*. 2011;33:1099-1104.
109. Higgins L, Mechery J, Tomlinson AJ. Does carbetocin for prevention of postpartum haemorrhage at caesarean section provide clinical or financial benefit compared with oxytocin? *J Obstet Gynaecol J Inst Obstet Gynaecol*. 2011;31:732-739.
110. James AH, Patel ST, Watson W, Zaidi QR, Mangione A, Goss TF. An assessment of medical resource utilization and hospitalization cost associated with a diagnosis of anemia in women with obstetrical bleeding in the United States. *J Womens Health*. 2008;17:1279-1284.

SERMENT D'HIPPOCRATE

*« En présence des Maîtres de cette école et de mes chers condisciples et devant
l'effigie d'Hippocrate,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice
de la médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus
de mon travail.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qu'il s'y passe, ma
langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre
les mœurs ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti
ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.
Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances
médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je donnerai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leur père.*

*Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je
sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque. »*

RESUME

OBJECTIF

L'ocytocine est le produit de référence en matière de prévention des hémorragies du post-partum (HPP). La carbétocine, analogue synthétique de l'ocytocine humaine à durée d'action prolongée, est une alternative thérapeutique ayant obtenu l'autorisation de mise sur le marché en France en 2006. Le but de notre travail a été de définir la place actuelle de ce produit dans la stratégie préventive des HPP au cours des césariennes en comparaison au gold standard.

MATERIELS ET METHODES

Au sein du service de gynécologie obstétrique de Nice, nous avons comparé l'injection systématique de 100 µg de carbétocine à 84 patientes en cours de césarienne à une cohorte de 91 femmes ayant reçu de l'ocytocine. Les critères principaux d'évaluation étaient les pertes sanguines, l'atonie utérine, la nécessité de thérapeutiques supplémentaires (des prostaglandines aux traitements chirurgicaux ou radio-interventionnistes), l'anémie au cours du post-partum et ses traitements.

En parallèle nous avons réalisé une revue de la littérature de 1998 à nos jours, afin de relever les bénéfices de la carbétocine en comparaison à l'ocytocine. Enfin, une enquête téléphonique a permis de préciser les modalités de son utilisation dans les autres maternités de niveau III en France.

RESULTATS

On retrouve moins d'HPP (11,9% versus 28,6% ; $p=0,008$), d'atonie utérine (3,6% versus 29,7% ; $p<0,001$) et de nécessité de transfusion de sang (2,4% versus 11% ; $p=0,034$) dans le groupe carbétocine. La sulprostone et le fer intraveineux ont été moins prescrits.

La supériorité de la carbétocine n'a pas été prouvée par les publications dont les résultats divergent selon la population étudiée et les doses d'ocytocine témoin. Les études s'accordent difficilement sur une supériorité de la carbétocine par rapport à l'ocytocine dans la prophylaxie des HPP en cours de césarienne. Les arguments fiables manquent pour prouver l'intérêt de substituer le gold standard à ce nouveau produit.

40% des maternités de niveau III en France utilisent la carbétocine. Soit de manière systématique (33%), soit dans des situations plus spécifiques, essentiellement à risque élevé d'HPP (67%).

CONCLUSION

La carbétocine trouve sa place dans l'arsenal prophylactique de l'HPP mais sa supériorité par rapport à l'ocytocine, largement utilisé et peu onéreux, reste discutable. D'autres études, et notamment des études médico-économiques, sont à envisager pour affiner ses indications.

MOTS CLEFS : Carbetocine ; Ocytocine ; Hémorragie du post-partum ; Atonie utérine ; Césarienne ;
